

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. April 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/25189 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 271/22**,
C07D 213/40, C07C 311/19, 311/06, 311/13, 233/11,
233/87, 235/38, 275/28, 275/24, 335/16, 335/12, C07D
233/54, A61K 31/165, A61P 9/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09151

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. September 2000 (19.09.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 47 457.5 2. Oktober 1999 (02.10.1999) DE

(71) Anmelder: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: **BRENDEL, Joachim**; Landgrabenstrasse 23,
61118 Bad Vilbel (DE). **SCHMIDT, Wolfgang**; Johan-
nesallee 14, D-65929 Frankfurt (DE). **BELOW, Peter**;
Völklinger Weg 62, 60529 Frankfurt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

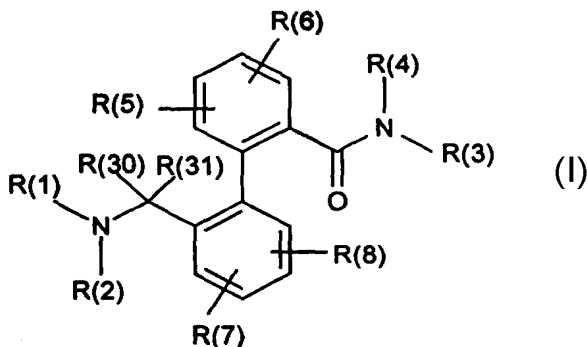
Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** 2'-SUBSTITUTED 1,1'-BIPHENYL-2-CARBONAMIDES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, USE
THEREOF AS A MEDICAMENT AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING SAID COMPOUNDS

(54) **Bezeichnung:** 2'-SUBSTITUIERTE 1,1'-BIPHENYL-2-CARBONAMIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG,
IHRE VERWENDUNG ALS MEDIKAMENT SOWIE SIE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN



(57) **Abstract:** The invention relates to compounds of formula
(I), wherein R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8),
R(30) and R(31) have the meanings cited in the Claims and
are especially suitable as novel antiarrhythmic active agents,
in particular for the treatment and prophylaxis of atrial
arrhythmia, e.g. atrial fibrillations (AF) or atrial flutter.

(57) **Zusammenfassung:** Verbindungen der Formel (I), wo-
rin R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8), R(30) und
R(31) die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben,
sind ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische
Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von
Vorhof-Arrhythmien, z.B. Vorhofflimmern (atriale Fibrillation,
AF) oder Vorhoff-Flattern (atriales Flattern).

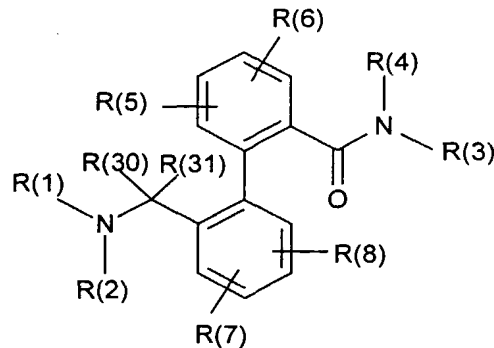
WO 01/25189 A1

Beschreibung

2'-Substituierte 1,1'-Biphenyl-2-carbonamide, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament sowie sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

5

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



10 worin R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8), R(30) und R(31) die im folgenden angegebenen Bedeutungen haben, ihre Herstellung und ihre Verwendung, insbesondere in Arzneimitteln.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind bisher nicht bekannt. Sie wirken auf den sogenannten Kv1.5-Kalium-Kanal und inhibieren einen als „ultra-rapidly activating delayed rectifier“ bezeichneten Kaliumstrom im humanen Herzvorhof. Die Verbindungen sind deshalb ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Vorhof-Arrhythmien, z.B. Vorhof-Flimmern (atriale Fibrillation, AF) oder Vorhof-Flattern (atriales Flattern).

20

Vorhof-Flimmern (AF) und Vorhof-Flattern sind die häufigsten anhaltenden Herzarrhythmien. Das Auftreten erhöht sich mit zunehmenden Alter und führt häufig zu fatalen Folgeerscheinungen, wie zum Beispiel Gehirnschlag. AF betrifft ca. 1 Millionen Amerikaner jährlich und führt zu mehr als 80.000 Schlaganfällen jedes Jahr
25 in den USA. Die zur Zeit gebräuchlichen Antiarrhythmika der Klasse I und III reduzieren die Wiederauftrittsrate von AF, finden aber wegen ihrer potentiellen proarrhythmischen Nebenwirkungen nur eingeschränkte Anwendung. Deshalb

besteht eine hohe medizinische Notwendigkeit für die Entwicklung besserer Medikamente zur Behandlung atrialer Arrhythmien (S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094 - 1106; „Newer developments in the management of atrial fibrillation“).

- 5 Es wurde gezeigt, daß den meisten supraventrikulären Arrhythmien sogenannte „Reentry“ Erregungswellen unterliegen. Solche Reentries treten dann auf, wenn das Herzgewebe eine langsame Leitfähigkeit und gleichzeitig sehr kurze Refraktärperioden besitzt. Das Erhöhen der myokardialen Refraktärzeit durch Verlängerung des Aktionspotentials ist ein anerkannter Mechanismus, um Arrhythmien zu beenden
10 bzw. deren Entstehen zu verhindern (T.J. Colatsky et al, Drug Dev. Res. 19, 1990, 129 - 140; „Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action“). Die Länge des Aktionspotentials wird im wesentlichen bestimmt durch das Ausmaß repolarisierender K^+ -Ströme, die über verschiedene K^+ -Kanäle aus der Zelle herausfließen. Eine besonders große Bedeutung wird hierbei dem sogenannten
15 "delayed rectifier" I_K zugeschrieben, der aus 3 verschiedenen Komponenten besteht: I_{K_r} , I_{K_s} und $I_{K_{ur}}$.

- Die meisten bekannten Klasse III- Antiarrhythmika (z.B. Dofetilide, E4031 und d-Sotalol) blockieren überwiegend oder ausschließlich den schnell aktivierenden
20 Kaliumkanal I_{K_r} , der sich sowohl in Zellen des menschlichen Ventrikel als auch im Vorhof nachweisen läßt. Es hat sich jedoch gezeigt, daß diese Verbindungen bei geringen oder normalen Herzfrequenzen ein erhöhtes proarrhythmisches Risiko aufweisen, wobei insbesondere Arrhythmien, die als "Torsades de pointes" bezeichnet werden, beobachtet wurden (D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993,
25 44B-49B; „Current status of class III antiarrhythmic drug therapy“). Neben diesem hohen, zum Teil tödlichen Risiko bei niedriger Frequenz, wurde für die I_{K_r} -Blocker ein Nachlassen der Wirksamkeit unter den Bedingungen von Tachykardie, in der die Wirkung gerade benötigt wird, festgestellt („negative use-dependence“).
- 30 Während einige dieser Nachteile durch Blocker der langsam aktivierenden Komponente (I_{K_s}) möglicherweise überwunden werden können, wurde deren

Wirksamkeit bisher nicht bewiesen, da keine klinischen Untersuchungen mit IK_s -Kanalblockern bekannt sind.

Die „besonders schnell“ aktivierende und sehr langsam inaktivierende Komponente des delayed Rectifier IK_{ur} (=ultra-rapidly activating delayed rectifier), die dem $Kv1.5$ -Kanal entspricht, spielt eine besonders große Rolle für die Repolarisationsdauer im menschlichen Vorhof. Eine Inhibierung des IK_{ur} -Kaliumauswärtsstroms stellt somit im Vergleich zur Inhibierung von IK_r bzw. IK_s eine besonders effektive Methode zur Verlängerung des atrialen Aktionspotentials und damit zur Beendigung bzw. Verhinderung von atrialen Arrhythmien dar. Mathematische Modelle des menschlichen Aktionspotentials legen nahe, daß der positive Effekt einer Blockade des IK_{ur} gerade unter den pathologischen Bedingungen einer chronischen atrialen Fibrillation besonders ausgeprägt sein sollte (M. Courtemanche, R. J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477-489: „Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model“).

Im Gegensatz zu IK_r und IK_s , die auch im menschlichen Ventrikel vorkommen, spielt der IK_{ur} zwar eine bedeutende Rolle im menschlichen Vorhof, jedoch nicht im Ventrikel. Aus diesem Grunde ist bei Inhibierung des IK_{ur} -Stroms im Gegensatz zur Blockade von IK_r oder IK_s das Risiko einer proarrhythmischen Wirkung auf den Ventrikel von vornherein ausgeschlossen. (Z. Wang et al, Circ. Res. 73, 1993, 1061 - 1076: „Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes“; G.-R. Li et al, Circ. Res. 78, 1996, 689 - 696: „Evidence for Two Components of Delayed Rectifier K^+ -Current in Human Ventricular Myocytes“; G. J. Amos et al, J. Physiol. 491, 1996, 31 - 50: „Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes“).

Antiarrhythmika, die über eine selektive Blockade des IK_{ur} -Stroms bzw. $Kv1.5$ -Kanals wirken, sind auf dem Markt bisher jedoch nicht verfügbar. Für zahlreiche pharmazeutische Wirkstoffe (z.B. Tedisamil, Bupivacaine oder Sertindole) wurde zwar eine blockierende Wirkung auf den $Kv1.5$ -Kanal beschrieben, doch stellt die

Kv1.5-Blockade hier jeweils nur eine Nebenwirkung neben anderen Hauptwirkungen der Substanzen dar.

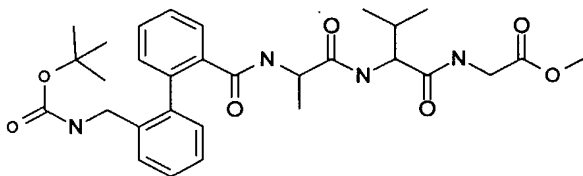
5 In WO 98 04 521 werden Aminoindane als Kaliumkanalblocker beansprucht, die den Kv1.5-Kanal blockieren. In den Anmeldungen WO 98 18 475 und WO 98 18 476 wird die Verwendung verschiedener Pyridazinone und Phosphinoxide als Antiarrhythmika beansprucht, die über eine Blockade des IK_{ur} wirken sollen. Die gleichen Verbindungen wurden ursprünglich jedoch auch als Immunsuppressiva beschrieben (WO 96 25 936). Die in diesen genannten Anmeldungen beschriebenen
10 Verbindungen sind strukturell völlig andersartig als die erfindungsgemäßen Verbindungen dieser Anmeldung.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die hier beschriebenen 2'-substituierten 1,1'-Biphenyl-2-carbonamide potente Blocker des humanen Kv1.5-Kanals sind. Sie können deshalb verwendet werden als neuartige Antiarrhythmika
15 mit besonders vorteilhaftem Sicherheitsprofil. Insbesondere eignen sich die Verbindungen zur Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien, z. B. Vorhof-Flimmern oder Vorhof-Flattern.

20 Die Verbindungen können eingesetzt werden zur Terminierung von bestehendem Vorhof-Flimmern oder -Flattern zur Wiedererlangung des Sinus-Rhythmus (Kardioversion). Darüber hinaus reduzieren die Substanzen die Anfälligkeit zur Entstehung neuer Flimmer-Ereignisse (Erhalt des Sinus-Rhythmus, Prophylaxe).

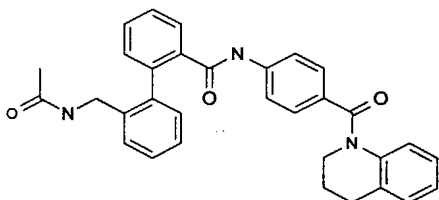
25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bisher nicht bekannt. Einige strukturell verwandte Verbindungen sind beschrieben in Helv. Chim. Acta 1994 (70) 70 und dort zitierter Literatur. Für die dort beschriebenen peptidischen Verbindungen (z.B. Verbindung A) ist jedoch keine Kaliumkanal blockierende Aktivität bekannt. Darüber hinaus sollten derartige Verbindungen aufgrund der zahlreichen peptidischen
30 Bindungen eine zu geringe metabolische Stabilität für eine Anwendung als Antiarrhythmikum aufweisen.

5



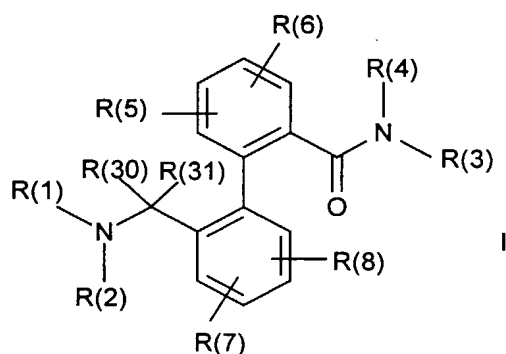
Verbindung A

Eine weitere ähnliche Verbindung (Verbindung B) ist in der Europäischen Patentanmeldung EP 0620216 aufgeführt. Die Verbindung B und alle übrigen
 5 Verbindungen dieser Anmeldung sind dadurch gekennzeichnet, daß sie in der Position von R(3) einen speziellen Substituenten tragen (z. B. Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin), der bei den erfindungsgemäßen Verbindungen dieser Anmeldung nicht umfaßt ist. Die in EP 0620 216 genannten Verbindungen wirken als
 10 Vasopressin- Antagonisten und haben damit eine völlig andere biologische Aktivität als die hier beschriebenen Blocker des Kv1.5-Kanals.



Verbindung B

15 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11), C(O)NR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13);

R(9) C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) oder SO₂Me bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F, CHF₂, OR(15), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Biphenylyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenylyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(10), R(11) und R(12)

unabhängig von einander wie R(9) definiert;

R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;

R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;

R(3) C_yH_{2y}-R(16);

y 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO₂Me bedeutet;

5 R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F, CHF₂, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

10 wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, 15 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,

20 wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C- 25 Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

oder

R(3) CHR(18)R(19);

30 R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) COOH, CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22), CH₂OH;

R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-
CF₃ oder C_wH_{2w}-Phenyl,

5 wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder
substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt
aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃,
OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂,
OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1,
10 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,
Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

v 0, 1, 2 oder 3;

w 0, 1, 2 oder 3;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

15 R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃;

oder

R(3) und R(4)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine
20 Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt
sein kann;

R(5), R(6), R(7) und R(8)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe,
CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1,
25 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder
Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

oder

30 R(30) und R(31)

gemeinsam eine Kette von 2 Methylengruppen;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

5 R(9) C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7,
8 oder 9 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, OCF₃, OR(15), Phenyl,
10 Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3,
4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige

Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert

mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der

15 Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN,
COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3

oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-

Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl
und Methylsulfonylamino;

20 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit
3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1,

2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der

Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂,

25 CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit

1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3

oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,

Sulfamoyl, Methylsulfonyl und

Methylsulfonylamino;

30 R(10), R(11) und R(12)

unabhängig von einander wie R(9) definiert;

R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;

R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;

R(3) C_yH_{2y}-R(16);

y 0, 1, 2, 3 oder 4,

5 wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) bedeutet;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, OR(17), Phenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

10 wobei Phenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3

Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe,

NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,

15 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(17) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3-, oder 4- Pyridyl,

wobei Phenyl oder 2-, 3-, oder 4- Pyridyl

unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3

20 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN,

COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder

4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und

25 Methylsulfonylamino;

oder

R(3) CHR(18)R(19);

R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;

30 z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) CONH_2 , CONR(20)R(21) , COOR(22) , CH_2OH ;

R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_2v -
 CF_3 oder C_wH_2w - Phenyl,

wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder
substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt
aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF_3 ,
 OCF_3 , NO_2 , CN, COOMe , CONH_2 , COMe , NH_2 ,
OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1,
2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,
Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

v 0, 1, 2 oder 3;

w 0, 1, 2 oder 3;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF_3 ;

R(5), R(6), R(7) und R(8)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, CF_3 , NO_2 , CN, COOMe ,
 CONH_2 , COMe , NH_2 , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1,
2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder
Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
oder

R(30) und R(31)

gemeinsam eine Kette von 2 Methylengruppen;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R(1) C(O)OR(9) , $\text{SO}_2\text{R(10)}$, COR(11) oder C(O)NR(12)R(13) ;

R(9) $\text{C}_x\text{H}_{2x}\text{-R(14)}$;

- x 0, 1, 2, 3 oder 4,
wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;
- 5 R(14) Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, OR(15),
Phenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit
3, 4 oder 5 C-Atomen,
wobei Phenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige
Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert
mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der
Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN,
10 COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3
C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen,
Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und
Methylsulfonylamino;
- 15 R(15) Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5
oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl,
das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1
oder 2 Substituenten ausgewählt aus der
Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, CN,
COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2
20 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-
Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,
Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(10), R(11) und R(12)
unabhängig von einander wie R(9) definiert;
- 25 R(13) Wasserstoff;
- R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
- R(3) CHR(18)R(19);
- R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16);
- z 0, 1, 2 oder 3;
- 30 R(19) CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH₂OH;

- R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v} -
 CF_3 oder C_wH_{2w} -Phenyl,
wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder
substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt
aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF_3 ,
 OCF_3 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, OH, Alkyl mit
1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-
Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl
und Methylsulfonylamino;
v 0, 1, 2 oder 3;
w 0, 1, 2 oder 3;
- R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8
oder 9 C-Atomen, CF_3 , OR(17), Phenyl, Furyl, Thienyl oder
ein N-haltiger Heteroaromat mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,
wobei Phenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige
Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert
mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der
Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , CN,
COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, Alkyl mit 1, 2
oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen,
Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und
Methylsulfonylamino;
- R(17) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3,
4, 5 oder 6 C-Atomen, CF_3 , Phenyl oder 2-, 3- oder 4-
Pyridyl,
wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl
unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , CN, COOMe,

CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und
Methylsulfonylamino;

5 R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(5), R(6), R(7) und R(8)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, CF₃, CN, COOMe, CONH₂,
COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-
Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder

10 Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;

oder

R(30) und R(31)

15 gemeinsam eine Kette von 2 Methylengruppen;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

20 Besonders bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9) C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

25 R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7,
8 oder 9 C-Atomen, CF₃, OR(15), Phenyl, Furyl, Thienyl
oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,

wobei Phenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige
Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert

30 mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der
Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN,

COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

5

R(15) Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, CN,

10

COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(10), R(11) und R(12)

15

unabhängig von einander wie R(9) definiert;

R(13) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

R(3) C_yH_{2y}-R(16);

y 0, 1, 2, 3 oder 4,

20

wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) bedeutet;

R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, OR(17), Phenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,

wobei Phenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2

25

Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

30

R(17) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl, wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(5), R(6), R(7) und R(8)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;

oder

R(30) und R(31)

gemeinsam eine Kette von 2 Methylengruppen;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9) C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2 oder 3;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder Pyridyl,

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt

aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃,
OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1
oder 2 C-Atomen;

R(10), R(11) und R(12)

5 unabhängig von einander wie R(9) definiert;

R(13) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff;

R(3) C_yH_{2y}-R(16);

y 0, 1 oder 2;

10 R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen,
CF₃, Phenyl oder Pyridyl

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert
mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3

15 C-Atomen und Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff;

R(5), R(6), R(7) und R(8)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, NH₂,
OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

20 R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;

oder

R(30) und R(31)

gemeinsam eine Kette von 2 Methylengruppen;

25 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R(1) C(O)OR(9) oder COR(11);

R(9) C_xH_{2x}-R(14);

30 x 0, 1, 2 oder 3;

R(14) Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

5 R(11) wie R(9) definiert;

R(2) Wasserstoff;

R(3) C_yH_{2y}-R(16);

y 0, 1 oder 2;

10 R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder Pyridyl

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

15 R(4) Wasserstoff;

R(5), R(6), R(7) und R(8)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, CF₃, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(30) und R(31)

20 Wasserstoff;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Alkylreste und Alkylenreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch für die Alkylenreste der Formeln C_xH_{2x}, C_yH_{2y}, C_zH_{2z}, C_vH_{2v} und C_wH_{2w}. Alkylreste

25 und Alkylenreste können auch geradkettig oder verzweigt sein, wenn sie substituiert sind oder in anderen Resten enthalten sind, z. B. in einem Alkoxyrest oder in einem fluorierten Alkylrest. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, 3,3-Dimethylbutyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, 30 Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl, Eicosyl. Die von diesen Resten abgeleiteten zweiwertigen Reste, z. B. Methylen, 1,1-Ethylen,

1,2-Ethylen, 1,1-Propylen, 1,2-Propylen, 2,2-Propylen, 1,3-Propylen, 1,1-Butylen, 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen, 2,2-Dimethyl-1,3-propylen, 1,6-Hexylen, usw. sind Beispiele für Alkylreste.

- 5 Cycloalkylreste können ebenfalls verzweigt sein. Beispiele für Cycloalkylreste mit 3 bis 11 C-Atomen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, 1-Methylcyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopentyl, 2-Methylcyclobutyl, 3-Methylcyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 2-Methylcyclohexyl, 3-Methylcyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, Menthyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl usw.

10

Als N-haltige Heteroaromaten mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen gelten insbesondere 1-, 2- oder 3- Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder 5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder 5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder 5-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl oder -5-yl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder 5-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyll, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyll, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxalinyll, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyl. Umfaßt sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

15

20

- 25 Besonders bevorzugt sind die N-haltigen Heterocyclen Pyrrolyl, Imidazolyl, Chinolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl.

Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

30

Monosubstituierte Phenylreste können in der 2-, der 3- oder der 4-Position substituiert sein, disubstituierte in der 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Position,

trisubstituierte in der 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- oder 3,4,5-Position.

Entsprechendes gilt sinngemäß analog auch für die N-haltigen Heteroaromaten, den Thiophen- oder die Furylrest.

- 5 Bei Di- bzw. Trisubstitution eines Restes können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

Wenn R(3) und R(4) gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen

bedeuten, von denen eine Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH- etc. ersetzt sein

- 10 kann, dann bilden diese Reste zusammen mit dem Stickstoffatom der Formel I einen 5 oder 6 gliedrigen Stickstoffheterocyclus, wie z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin etc.

Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische

- 15 Gruppen bzw. einen oder mehrere basische Heterocyclen, so gehören auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze zur Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen, z. B. eine oder mehrere COOH-Gruppen, tragen, beispielsweise als Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder
- 20 Kaliumsalze, oder als Erdalkalimetallsalze, z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze, oder als Ammoniumsalze, z. B. als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren, verwendet werden. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, d. h. protonierbare, Gruppen tragen oder einen oder mehrere basische heterocyclische Ringe enthalten, können auch in Form ihrer physiologisch
- 25 verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren verwendet werden, beispielsweise als Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Methansulfonate, Acetate, Lactate, Maleinate, Fumarate, Malate, Gluconate usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze,
- 30 sogenannte Betaine, zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer Säure bzw. Base in einem Lösungs- oder Dispergiermittel oder

auch durch Anionenaustausch aus anderen Salzen.

Die Verbindungen der Formel I können bei entsprechender Substitution in stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder
5 mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Stereoisomeren, z. B. Enantiomere oder Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, z. B. Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in beliebigen Verhältnissen. Enantiomere z. B. gehören also in
10 enantiomerenreiner Form, sowohl als links- als auch als rechtsdrehende Antipoden, und auch in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in unterschiedlichen Verhältnissen oder in Form von Racematen zu der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden oder z. B. durch stereoselektive Synthese
15 erfolgen. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfaßt die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

Die Verbindungen der Formel I sind durch unterschiedliche chemische Verfahren herstellbar, die ebenfalls zu der vorliegenden Erfindung gehören. Einige typische
20 Wege sind in den unten als Schema 1, 2, 3 und 4 bezeichneten Reaktionssequenzen skizziert. Die hierbei verwendeten Reste R(1) bis R(8) sind jeweils wie oben angegeben definiert, sofern nachfolgend nicht etwas anderes angegeben ist.

25 So erhält man beispielsweise eine Verbindung der Formel I gemäß Schema 1 ausgehend von Diphensäureanhydridderivaten der Formel II als kommerziell erhältlichen bzw. literaturbekannten Vorstufen. Reduktion der Verbindungen II mit Natriumborhydrid gefolgt von Umsetzung mit Kaliumphthalimid wie beschrieben in Tetrahedron 45 (1989) 1365-1376 liefert die Biphenylcarbonsäuren der Formel IV.
30 Durch Kopplung mit Aminen der Formel HNR(3)R(4) gefolgt von Hydrazinolyse des Phthalimids erhält man die Aminomethylverbindungen der Formel VI, aus denen durch Umsetzung mit geeigneten Derivaten der Formel R(1)-X die

erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R(2) Wasserstoff bedeutet und R(1), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7) und R(8) die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Anschließende Alkylierung mit geeigneten Alkylierungsmitteln der Formel R(2)-Y, worin Y für eine nucleofuge Fluchtgruppe, z.B. Cl, Br oder I steht, liefert die entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R(2) Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet.

Alternativ können die Biphenylcarbonsäuren der Formel IV auch durch Hydrazinolyse zu den Aminocarbonsäuren der Formel VII umgewandelt werden, die dann durch Reaktion der Aminogruppe mit Verbindungen der Formeln R(1)-X und R(2)-Y gefolgt von Amidierung der Carbonsäure mit Aminen der Formel HNR(3)R(4) zu erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I umgesetzt werden (Schema 2).

In manchen Fällen kann es sinnvoll sein, zunächst nach einer der zuvor genannten Methoden erfindungsgemäße Verbindungen der Formel Ia (Schema 3) herzustellen, in der R(9) für einen leicht abspaltbaren Rest, wie z.B. tert.-Butyl oder Benzyl steht. Nach Abspaltung der entsprechenden Schutzgruppe, z.B. mit Trifluoressigsäure für die Boc-Gruppe oder durch katalytische Hydrierung für den Benzyloxycarbonylrest, erhält man die Verbindungen der Formel IX, die dann wiederum durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel R(1)-X in andere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I umgewandelt werden können.

Eine andere Möglichkeit zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen besteht in der Palladium-katalysierten Kupplung eines Phenylbromids oder Iodids der Formel X mit einer Phenylboronsäure der Formel XI (Suzuki-Kupplung; Schema 4), die z.B. in Gegenwart von Pd[(PPh)₃]₄ als Katalysator, Natriumcarbonat als Base und 1,2-Dimethoxyethan als Lösungsmittel durchgeführt werden kann.

Wenn R(9) für einen leicht abspaltbaren Rest, wie z.B. tert.-Butyl oder Benzyl steht, können die Verbindungen der Formel I b dann wie oben und in Schema 3 beschrieben in andere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I umgewandelt werden.

Die benötigten Boronsäuren der Formel XI können aus den Verbindungen der Formel XII, in der Z für Wasserstoff, Brom oder Iod steht, durch Ortholithierung bzw. Metall-Halogen austausch gefolgt von Umsetzung mit Borsäuretrimethylester erhalten werden .

5

Die oben genannten Umsetzungen der Verbindungen der Formeln VI, VII und IX mit Verbindungen der Formel R(1)-X entsprechen der bekannten Umwandlung eines Amins in ein Carbonsäureamid-, Sulfonsäureamid-, Carbamat-, Harnstoff- oder Thioharnstoffderivat. Der Rest X steht hierbei für eine geeignete nucleofuge Abgangsgruppe, wie z.B. F, Cl, Br, Imidazol, O-Succinimid etc.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder VIII in denen R(1) C(O)OR(9) bedeutet, also Carbamaten, werden z.B. Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor oder O-Succinimid steht, also Chloroformiate oder Succinimidocarbonate.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder VIII in denen R(1) SO₂R(10) bedeutet, also Sulfonamiden, werden in der Regel Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor steht, also Sulfonsäurechloride.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder VIII in denen R(1) COR(11) bedeutet, also Carbonsäureamiden, werden z.B. Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor, Imidazol oder Acetoxy steht, also Carbonsäurechloride, Carbonsäureimidazolide oder gemischte Anhydride. Es können aber auch die freien Säuren der Formel R(1)-OH in Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel wie Carbodiimiden oder Uroniumsalzen wie TOTU verwendet werden.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder VIII in denen R(1) CONR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13) bedeutet, also Harnstoffen oder Thioharnstoffen, können anstelle der Verbindungen der Formel R(1)-X auch

Verbindungen der Formel $R(12)N(=C=O)$, bzw. $R(12)N(=C=S)$, also Isocyanate oder Thioisocyanate verwendet werden.

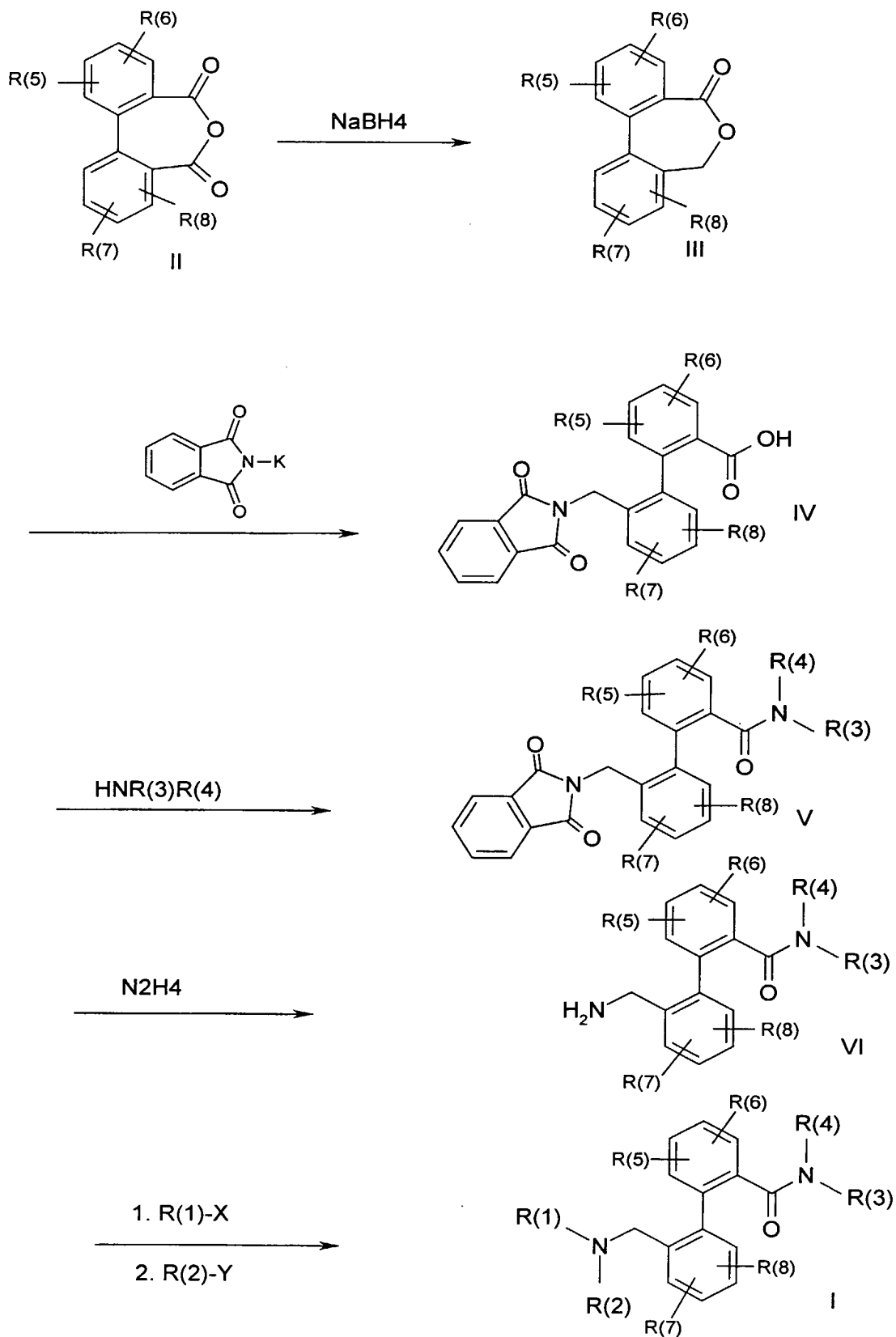
Die oben genannten Umsetzungen der Verbindungen der Formeln IV oder VIII mit
5 Amin en der Formel $HNR(3)R(4)$ entsprechen der bekannten Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Carbonsäureamid. Zur Durchführung dieser Reaktionen sind in der Literatur zahlreiche Methoden beschrieben worden. Besonders vorteilhaft können sie durch Aktivierung der Carbonsäure, z.B. mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), gegebenenfalls unter Zusatz von Hydroxybenzotriazol (HOBT) oder
10 Dimethylaminopyridin (DMAP), oder mit O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino]-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TOTU), durchgeführt werden. Es können aber auch zunächst nach bekannten Methoden reaktive Säurederivate synthetisiert werden, z.B. Säurechloride durch Umsetzung der Carbonsäuren der Formel IV oder VIII mit anorganischen Säurehalogeniden, wie z.B. $SOCl_2$, oder Säureimidazolide
15 durch Umsetzung mit Carbonyldiimidazol, die dann anschließend, gegebenenfalls unter Zusatz einer Hilfsbase, mit den Aminen der Formel $HNR(3)R(4)$ umgesetzt werden.

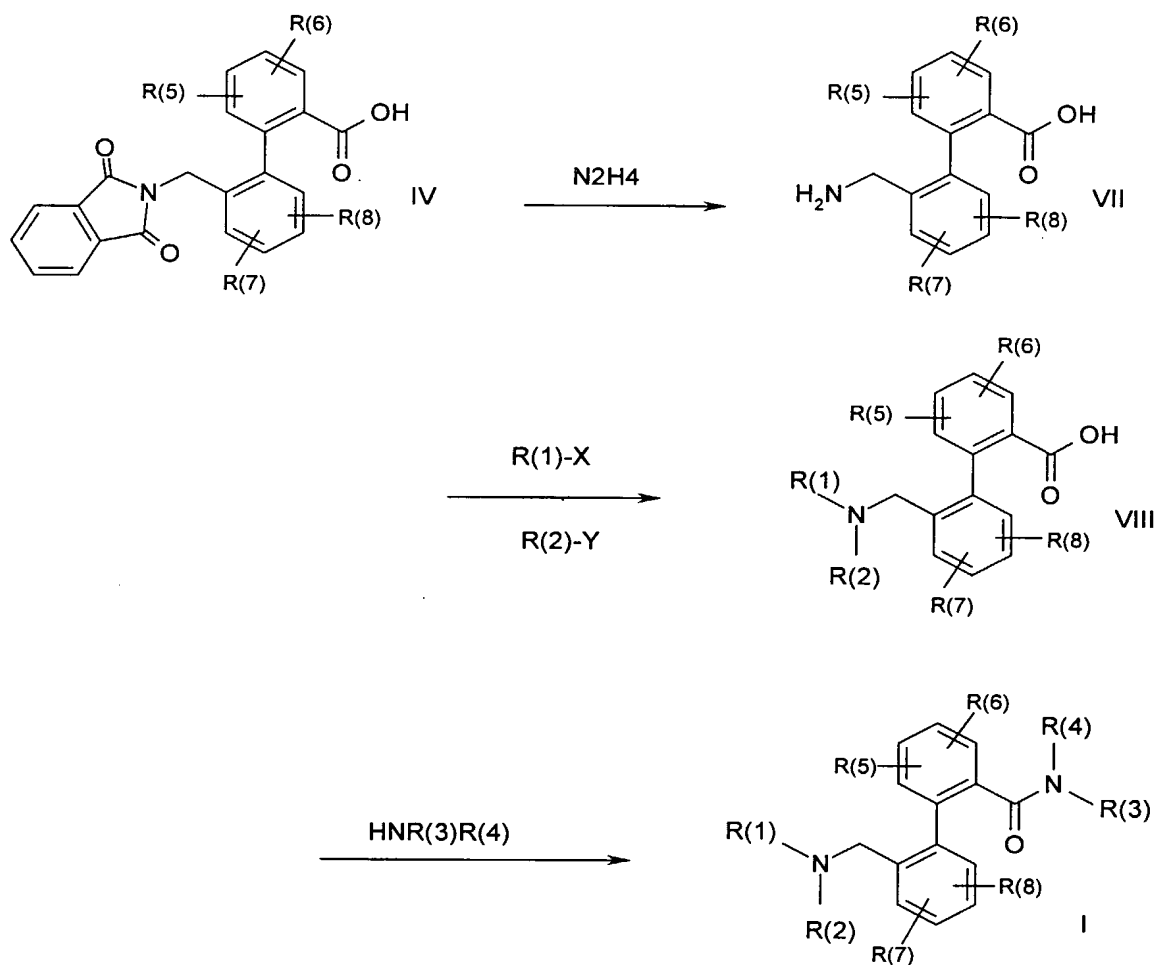
Bei allen Verfahrensweisen kann es angebracht sein, bei bestimmten
20 Reaktionsschritten funktionelle Gruppen im Molekül zeitweilig zu schützen. Solche Schutzgruppentechniken sind dem Fachmann geläufig. Die Auswahl einer Schutzgruppe für in Betracht kommende Gruppen und die Verfahren zu ihrer Einführung und Abspaltung sind in der Literatur beschrieben und können gegebenenfalls ohne Schwierigkeiten dem Einzelfall angepaßt werden.

25

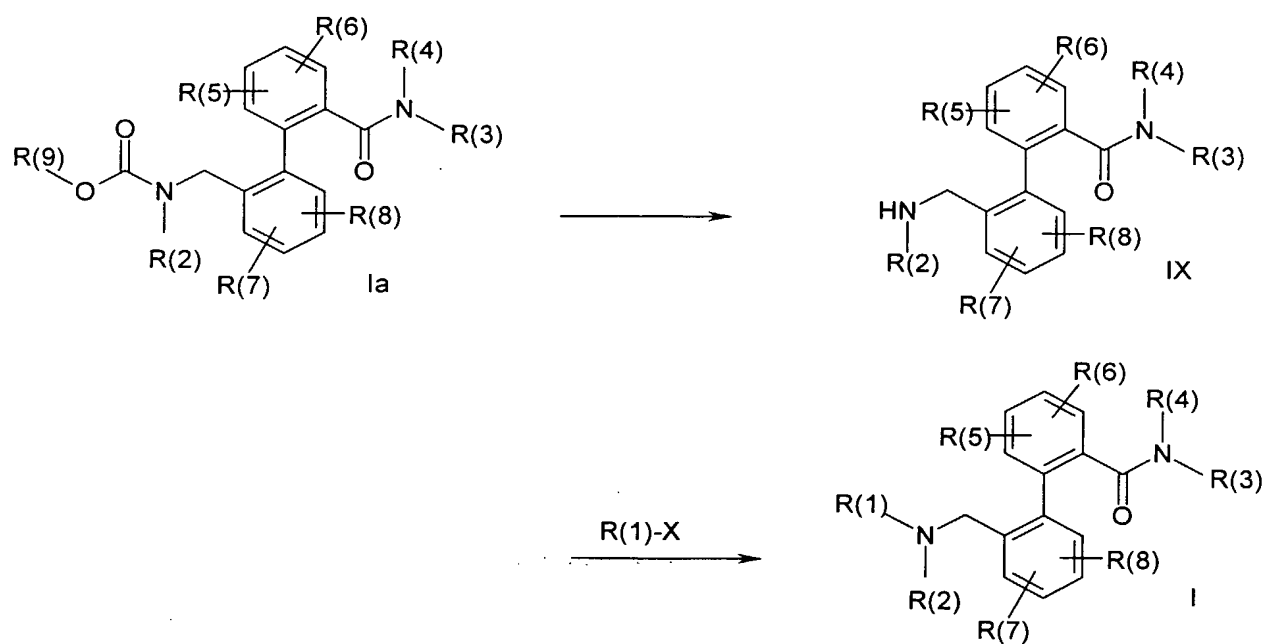
Schema 1:

25

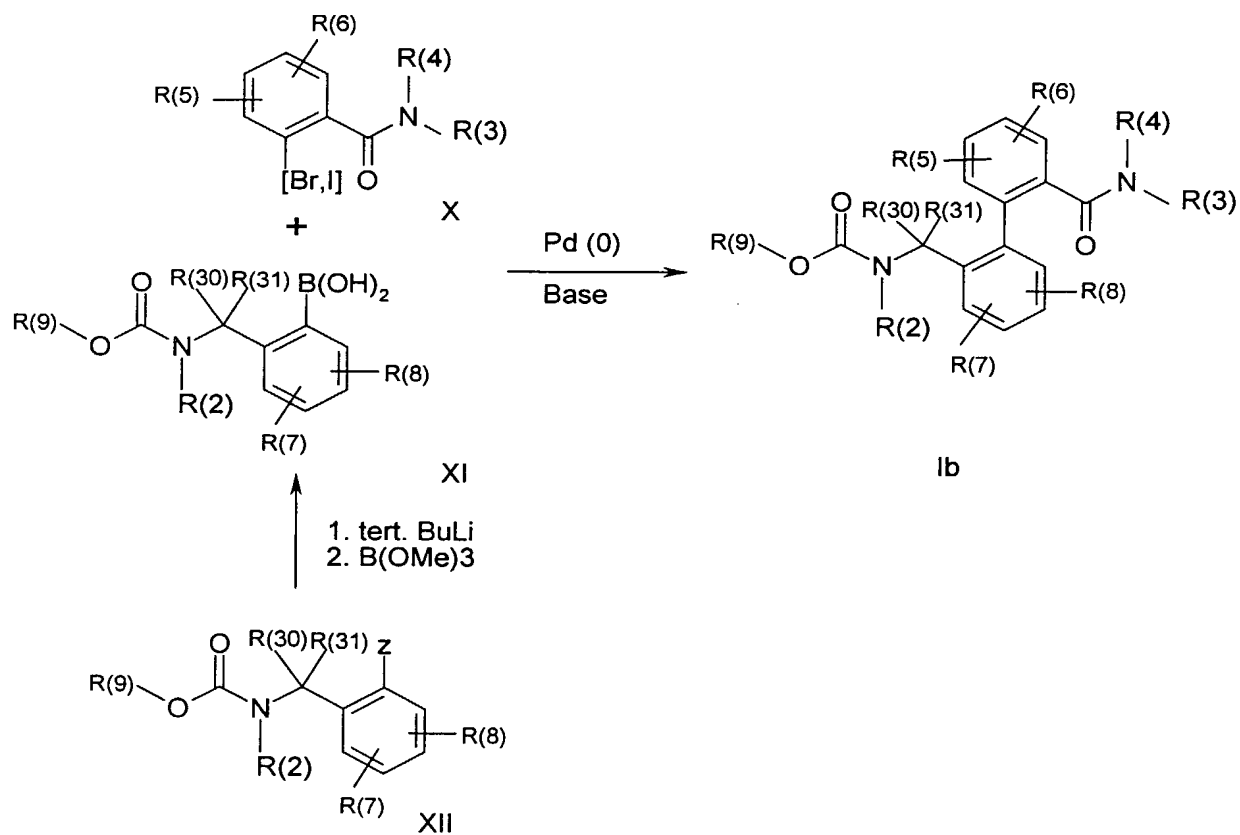


Schema 2:Schema 3:

27



Schema 4:



5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch

verträglichen Salze können somit am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Verbindungen der

5 Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der genannten Krankheitsbilder und ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür und von Medikamenten mit K⁺-Kanal-blockierender Wirkung. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil

10 eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon neben üblichen, pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise 0,1 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze. Die

15 Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform

20 bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.

Arzneimittel, die erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze enthalten, können oral, parenteral, z. B. intravenös,

25 rektal, durch Inhalation oder topisch appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation vom Einzelfall, z. B. dem jeweiligen Erscheinungsbild der zu behandelnden Erkrankung, abhängig ist.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist

30 dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel,

Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Puffersubstanzen oder Farbstoffe verwendet werden.

- 5 Die Verbindungen der Formel I können zur Erzielung einer vorteilhaften therapeutischen Wirkung auch mit anderen Arzneiwirkstoffen kombiniert werden. So sind in der Behandlung von Herz-Kreislaufferkrankungen vorteilhafte Kombinationen mit herz-kreislaufaktiven Stoffen möglich. Als derartige, für Herz-Kreislaufferkrankungen vorteilhafte Kombinationspartner kommen beispielsweise
- 10 andere Antiarrhythmika, so Klasse I-, Klasse II- oder Klasse III-Antiarrhythmika, in Frage, wie beispielsweise IK_s - oder IK_r -Kanalblocker, z.B. Dofetilid, oder weiterhin blutdrucksenkende Stoffe wie ACE-Inhibitoren (beispielsweise Enalapril, Captopril, Ramipril), Angiotensin-Antagonisten, K^+ -Kanalaktivatoren, sowie alpha- und beta-Rezeptorenblocker, aber auch sympathomimetische und adrenerg wirkende
- 15 Verbindungen, sowie Na^+/H^+ -Austausch-Inhibitoren, Calciumkanalantagonisten, Phosphodiesterasehemmer und andere positiv inotrop wirkende Stoffe, wie z. B. Digitalisglykoside, oder Diuretika.

- Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür
- 20 geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmittel, vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Stechkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke,
- 25 insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran. Als Lösungsmittel für wäßrige oder alkoholische Lösungen kommen z. B. Wasser, Ethanol oder Zuckerlösungen oder Gemische
- 30 davon, in Betracht. Weitere Hilfsstoffe, auch für andere Applikationsformen, sind z. B. Polyethylenglykole und Polypropylenglykole.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittlern, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen, in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze
5 können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektions- oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Lösungsmittel kommen z. B. Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, in Betracht, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch Mischungen aus den verschiedenen
10 genannten Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen der Wirkstoffe der Formel I oder ihrer physiologisch verträglichen Salze in einem
15 pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von
20 etwa 0,3 bis 3 Gewichtsprozent.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I bzw. der physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den Gegebenheiten des Einzelfalls anzupassen. So hängt
25 sie natürlich ab von der Häufigkeit der Verabreichung und von der Wirkstärke und Wirkdauer der jeweils zur Therapie oder Prophylaxe eingesetzten Verbindungen, aber auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres und davon, ob akut oder prophylaktisch therapiert wird. Üblicherweise
30 beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei Verabreichung an einem etwa 75 kg schweren Patienten 0.001 mg/kg Körpergewicht bis 100 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 0.01 mg/kg Körpergewicht bis 20 mg/kg Körpergewicht.

Die Dosis kann in Form einer Einzeldosis verabreicht werden oder in mehrere, z. B. zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Insbesondere bei der Behandlung akuter Fälle von Herzrhythmusstörungen, beispielsweise auf einer Intensivstation, kann auch eine parenterale Verabreichung durch Injektion oder Infusion, z. B. durch
5 eine intravenöse Dauerinfusion, vorteilhaft sein.

Experimenteller Teil

Liste der Abkürzungen

10

CDI Carbonyldiimidazol

DIC Diisopropylcarbodiimid

DMAP 4-Dimethylaminopyridin

DMF N,N-Dimethylformamid

15 EDAC N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid

EE Essigsäureethylester

F.p. Schmelzpunkt (Wenn nicht anders angegeben sind die Schmelzpunkte der ungereinigten Rohprodukte angegeben; die Schmelzpunkte der jeweiligen Reinsubstanzen können durchaus deutlich höher liegen)

20 HOBT 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

i. Vak. im Vakuum

LM Lösungsmittel

Me Methyl

RT Raumtemperatur

25 THF Tetrahydrofuran

TOTU O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino]-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat

Vorstufe 1: 7H-Dibenzo[c,e]oxepin-5-on

30 Zu einer Suspension von 50,0 g (0,22 mol) Diphensäureanhydrid in 220 ml DMF wurden bei 5°C 9,0 g (0,24 mol) Natriumborant innerhalb von 10 min portionsweise zugefügt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung auf

220 ml 6M Salzsäure gegossen, mit 750 ml Wasser verdünnt und 2 h nachgerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und man erhielt 35,0 g 7H-Dibenzo[c,e]oxepin-5-on; Fp. 131°C.

5 Vorstufe 2: 2'-Phthaloimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure

Eine Mischung aus 35 g (0,17 mol) 7H-Dibenzo[c,e]oxepin-5-on und 30,8 g (0,17 mol) Kaliumphthalimid in 330 ml DMF wurde 18 h auf 170°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und in 160 ml Eisessig eingetragen. Nach 1 h Rühren wurde mit 650 ml Eiswasser verdünnt und das

10 ausgefallene Produkt abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 44,8 g 2'-Phthaloimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure; Fp. 198°C.

Vorstufe 3: 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure

Eine Suspension von 10,0 g (28 mmol) 2'-Phthaloimidomethyl-biphenyl-2-

15 carbonsäure in 450 ml Methanol wurde mit 20 ml Hydrazinhydrat versetzt und 1,5 h auf 40°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand in 250 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Abfiltrieren des ungelösten 2,3-Dihydro-phthalazin-1,4-dions wurde die Mutterlauge eingeeengt und man erhielt 4,8 g 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure.

20

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von gemischten Succinimidocarbonaten aus Alkoholen (Vorstufen 4 a - 4 k)

Zu einer Lösung von 19,5 mmol des entsprechenden Alkohols und 1,2 g (9,8 mmol) DMAP in 30 ml Methylenchlorid und 30 ml Acetonitril werden bei 0°C 5,0 g (19,5

25 mmol) Disuccinimidocarbonat portionsweise zugegeben. Nach 2,5 bis 10 h Rühren bei RT werden 25 ml Wasser zugegeben und die organische Phase wird noch 2mal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Einengen erhält man die entsprechenden Succinimidocarbonate, meist als kristalline Feststoffe.

30 Vorstufe 4 a:

Nach der allgemeinen Vorschrift wurden 3,2 g 4-Fluorbenzyl-N-succinimidocarbonat erhalten; Fp. 89°C (Ether).

Vorstufe 4 b:

Aus 11,7 mmol 4-Trifluormethylbenzylalkohol wurden entsprechend der
allgemeinen Vorschrift 2,3 g 4-Trifluormethylbenzyl-N-succinimidocarbonat erhalten;
5 Fp. 102°C (Ether).

Vorstufe 4 c:

Aus 10,5 mmol α -Methyl-4-(trifluormethyl)-benzylalkohol wurden entsprechend der
allgemeinen Vorschrift 1,6 g α -Methyl-4-(trifluormethyl)benzyl-N-
10 succinimidocarbonat erhalten; Fp. 115°C (Ether).

Vorstufe 4 d:

Aus 19,5 mmol 4,4,4-Trifluorbutanol wurden entsprechend der allgemeinen
Vorschrift 4,0 g 4,4,4-Trifluorbutyl-N-succinimidocarbonat erhalten; F.p. 72°C
15 (Ether).

Vorstufe 4 e:

Aus 26,3 mmol α -Methyl-3-(trifluormethyl)-benzylalkohol wurden entsprechend der
allgemeinen Vorschrift 5,1 g α -Methyl-3-(trifluormethyl)benzyl-N-
20 succinimidocarbonat erhalten; Fp. 77°C (Ether).

Vorstufe 4 f:

Aus 31,6 mmol α -Methyl-2,6-difluorbenzylalkohol wurden entsprechend der
allgemeinen Vorschrift 1,6 g α -Methyl-2,6-difluorbenzyl-N-succinimidocarbonat
25 erhalten; Fp. 108°C (Ether).

Vorstufe 4 g:

Aus 25 mmol α -Methyl-2-(trifluormethyl)-benzylalkohol wurden entsprechend der
allgemeinen Vorschrift 3,5 g α -Methyl-2-(trifluormethyl)benzyl-N-
30 succinimidocarbonat erhalten.

Vorstufe 4 h:

Aus 25 mmol (S)-1-Phenylethanol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 3,5 g (S)- α -Methyl-benzyl-N-succinimidocarbonat erhalten.

5 Vorstufe 4 i:

Aus 25 mmol (R)-1-Phenylethanol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 3,5 g (R)- α -Methyl-benzyl-N-succinimidocarbonat erhalten.

Vorstufe 4 j:

10 Aus 25 mmol α -Methyl-4-fluorbenzylalkohol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 4,3 g α -Methyl-4-fluorbenzyl-N-succinimidocarbonat erhalten.

Vorstufe 4 k:

15 Aus 9,8 mmol (S)-1-Phenyl-1-butanol wurden entsprechend der allgemeinen Vorschrift 1,7 g (S)- α -Propyl-benzyl-N-succinimidocarbonat erhalten.

Vorstufe 5 a: 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid

20 Aus 2'-Phthaloimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 2) wurde nach Aktivierung mit CDI und Umsetzung mit Phenethylamin 2'-Phthaloimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid erhalten; Fp. 156°C.
5,0 g (10,9 mmol) des Produktes wurden in 200 ml Methanol gelöst und mit 5 ml Hydrazinhydrat versetzt. Nach 1 h Rühren bei 40°C wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Nach Abfiltrieren
25 des gebildeten 2,3-Dihydro-phthalazin-1,4-dions wurde die Mutterlauge eingeeengt und der Rückstand durch Flashchromatographie mit Methylenchlorid/Methanol 20:1 gereinigt. Man erhielt 3 g 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid.

Vorstufe 5 b: 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid

30 Aus 2'-Phthaloimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 2) wurde nach Überführung in das Säurechlorid mit Thionylchlorid und Umsetzung mit Benzylamin 2'-Phthaloimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid erhalten. 1,2 g (2,7

mmol) des Produktes wurden in 55 ml Methanol gelöst und mit 1,35 ml Hydrazinhydrat versetzt. Nach 1 h Rühren bei 40°C wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Nach Abfiltrieren des gebildeten 2,3-Dihydro-phthalazin-1,4-dions wurde die Mutterlauge eingeeengt und der Rückstand durch Flashchromatographie mit Methylenchlorid/Methanol 30:1 gereinigt. Man erhielt 0,49 g 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid.

Vorstufe 5 c: 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-isopentylamid

Aus 3 g (8,4 mmol) 2'-Phthaloimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 2) wurde durch Umsetzung mit Isopentylamin in Gegenwart von HOBT und DIC 3,2 g 2'-Phthaloimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-isopentylamid erhalten; Fp. 169°C. Das Produkt wurde in 100 ml Methanol gelöst und mit 5 ml Hydrazinhydrat versetzt. Nach 1 h Rühren bei 40°C wurde die abgekühlte Reaktionsmischung filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Einengen erhielt man 1,8 g 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-isopentylamid.

Vorstufe 5 d: 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid

Aus 10 g (28 mmol) 2'-Phthaloimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 2) wurde durch Umsetzung mit 2-(2-Pyridyl)-ethylamin in Gegenwart von HOBT und DIC 13 g 2'-Phthaloimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 155°C. Das Produkt wurde in 300 ml Methanol suspendiert und mit 20 ml Hydrazinhydrat versetzt. Nach 1 h Rühren bei 40°C wurde die abgekühlte Reaktionsmischung filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand in EE aufgenommen. Das Produkt wurde 2mal mit 2M Salzsäure in die wäßrige Phase extrahiert. Anschließend wurde die wäßrige Phase mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und 2 mal mit EE extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Einengen erhielt man 7,3 g 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid.

Vorstufe 6: 2'-(Benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure

Zu einer Lösung von 455 mg (2 mmol) 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure

(Vorstufe 3) und 336 mg (4 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 5 ml Dioxan und 5 ml Wasser wurden 500 mg (2 mmol) Benzyl-N-succinimidocarbonat gelöst in 2,5 ml Dioxan bei 0°C zugetropft. Nach 4 h Rühren bei RT wurde im Vakuum eingeeengt, mit Wasser verdünnt, angesäuert und mit Essigester extrahiert. Man erhielt 590 mg
5 2'-(Benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure.

Vorstufe 7: 2'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure

Zu einer Lösung von 12,0 g (53 mmol) 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 3) in 130 ml 1,4-Dioxan und 65 ml Wasser wurden 65 ml 1M Natronlauge
10 gegeben und nach vollständigem Auflösen wurden 12,6 g (58 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat hinzugefügt. Nach 2 h Rühren bei RT wurde im Vakuum eingeeengt, mit Wasser verdünnt und 2mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 1M Kaliumhydrogensulfatlösung angesäuert und mit Essigester extrahiert. Nach weitgehendem Einengen, Zugabe von n-Heptan und Stehenlassen
15 über Nacht, fiel das Produkt aus und man erhielt 7,6 g 2'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure; Fp. 136°C.

Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe :

Zu einer Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan (30 %ig) wurde das N-Boc geschützte Aminomethylbiphenylderivat (1 g auf 10 ml der Lösung)
20 hinzugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt und dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über
25 Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und man erhielt die entsprechenden 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäureamide.

Vorstufe 8 a: 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(2,4-difluorbenzyl)-amid

Die Verbindung wurde erhalten aus der Boc-geschützten Verbindung (Beispiel 8 c) gemäß der allgemeinen Vorschrift. Alternativ kann die Verbindung auch direkt als
30 Trifluoracetat isoliert und weiter umgesetzt werden.

Weitere Vorstufen 8:

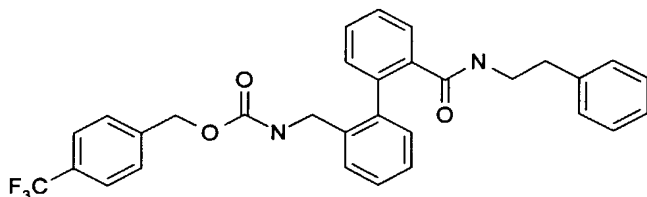
Analog wurden aus den Boc-geschützten Verbindungen der Beispiele 8d - 8o und 10 a - 10 o die entsprechenden Amine freigesetzt.

5

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminomethylbiphenylen mit Succinimidocarbonaten zu Carbamaten (Beispiele 1 a bis 1 u)

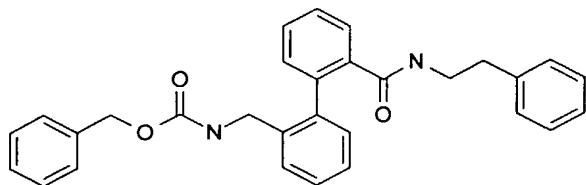
10 Zu einer Lösung von 0,45 mmol des jeweiligen 2'-Aminomethylbiphenyls und 38 mg (0,45 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 2 ml Dioxan und 2 ml Wasser werden 0,45 mmol des jeweiligen Succinimidocarbonats gelöst in 2 ml Dioxan langsam zugetropft. Man rührt 2 bis 12 h bei RT, engt ein, verdünnt mit Wasser, extrahiert mit EE und wäscht die organische Phase mit Wasser. Nach Trocknen und Einengen erhält man die entsprechenden Carbamate.

15 Beispiel 1 a: 2'-(4-Trifluormethylbenzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid



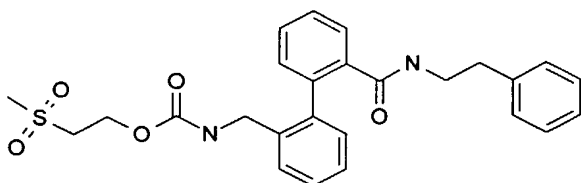
20 Aus 0,45 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid und 4-Trifluormethylbenzyl-N-succinimidocarbonat (Vorstufe 4b) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 226 mg 2'-(4-Trifluormethylbenzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid erhalten. MS (ES⁺): m/z = 533 (M+1).

25 Beispiel 1 b: 2'-(Benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid



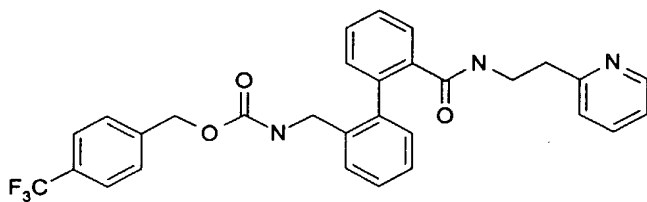
- Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid und Benzyl-N-succinimidocarbonat wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 66 mg 2'-(Benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid als Öl erhalten. MS (ES⁺): m/z = 456 (M+1).

Beispiel 1 c: 2'-(Methylsulfonylethyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid



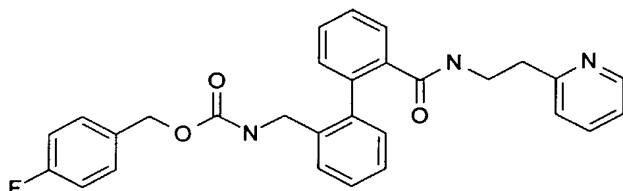
- 10 Aus 0,45 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5a) und Methylsulfonylethyl-N-succinimidocarbonat wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 164 mg 2'-(Methylsulfonylethyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid als Öl erhalten. MS (ES⁺): m/z = 481 (M+1).

- 15 Beispiel 1 d: 2'-(4-Trifluormethylbenzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



- Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5 d) und 4-Trifluormethylbenzyl-N-succinimidocarbonat (Vorstufe 4 b) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 170 mg 2'-(4-Trifluormethylbenzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten. MS (ES⁺): m/z = 534 (M+1).

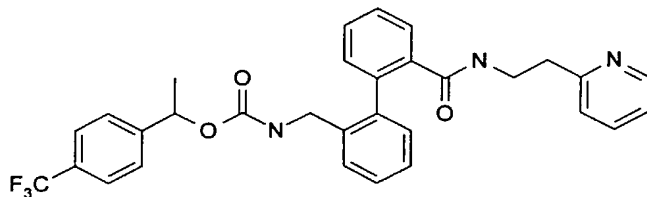
Beispiel 1 e: 2'-(4-Fluorbenzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



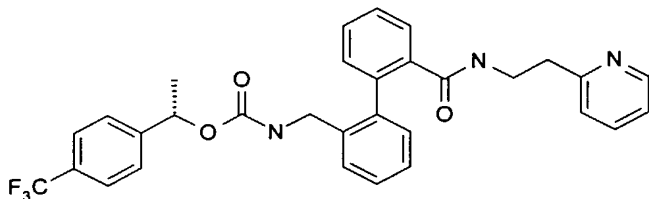
- 5 Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5 d) und 4-Fluorbenzyl-N-succinimidocarbonat (Vorstufe 4 a) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 150 mg 2'-(4-Fluorbenzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten. MS (ES+): m/z = 484 (M+1).

10

Beispiel 1 f: (±)-2'-(α-Methyl-4-(trifluormethyl)-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid

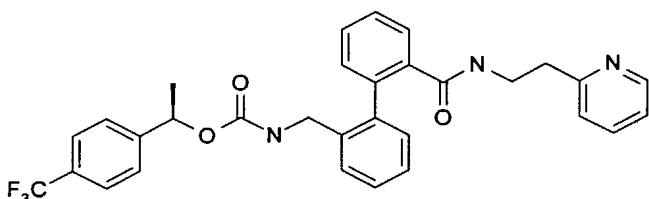


- 15 Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5 d) und α-Methyl-4-(trifluormethyl)-benzyl-N-succinimidocarbonat (Vorstufe 4 c) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 170 mg 2'-(α-Methyl-4-(trifluormethyl)-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid als Racemat erhalten. MS (ES+): m/z = 548 (M+1).
- 20 Beispiel 1 g: (S)-2'-(α-Methyl-4-(trifluormethyl)-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid

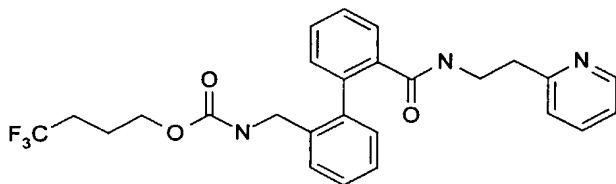


- Das S-Enantiomer wurde erhalten aus dem entsprechenden Racemat (Beispiel 1 f) durch präparative HPLC über eine Chiralpak AD 250x4,6 Säule mit n-Hexan/Ethanol/Isopropanol (10:1:1, je 0,3% Trifluoressigsäure/Diethylamin) als Solvent.

Beispiel 1 h: (R)-2'-(α-Methyl-4-(trifluormethyl)-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid

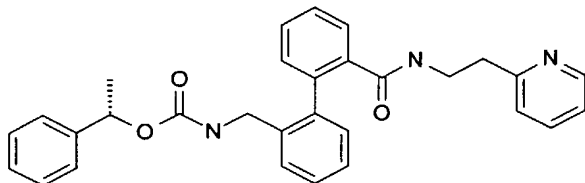


- Das R-Enantiomer wurde erhalten aus dem entsprechenden Racemat (Beispiel 1 f) durch präparative HPLC über eine Chiralpak AD 250x4,6 Säule mit n-Hexan/Ethanol/Isopropanol (10:1:1, je 0,3% Trifluoressigsäure/Diethylamin) als Solvent.
- Beispiel 1 i: 2'-(4,4,4-Trifluorbutyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



- Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und 4,4,4-Trifluorbutyl-N-succinimidocarbonat (Vorstufe 4 d) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 140 mg 2'-(4,4,4-Trifluorbutyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten. MS (ES⁺): m/z = 486 (M+1).

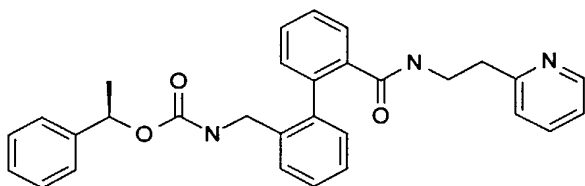
Beispiel 1 j: (S)-2'-(α -Methyl-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



- 5 Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5 d) und (S)- α -Methyl-benzyl-N-succinimidocarbonat (Vorstufe 4 h) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 60 mg (S)-2'-(α -Methyl-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten. MS (ES⁺): m/z = 480 (M+1).

10

Beispiel 1 k: (R)-2'-(α -Methyl-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid

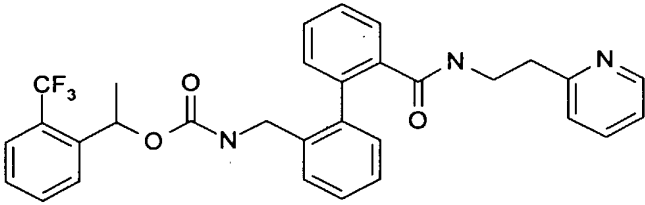
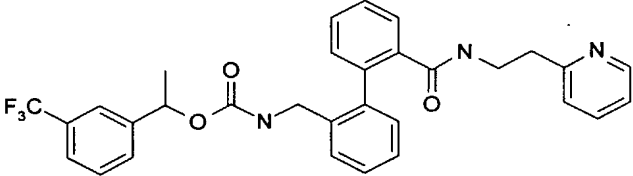
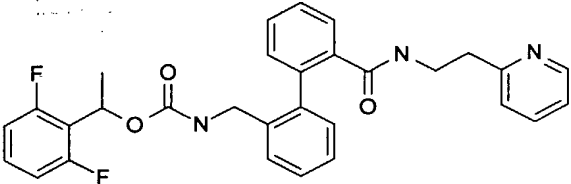
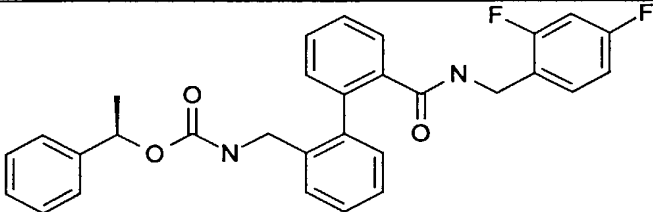
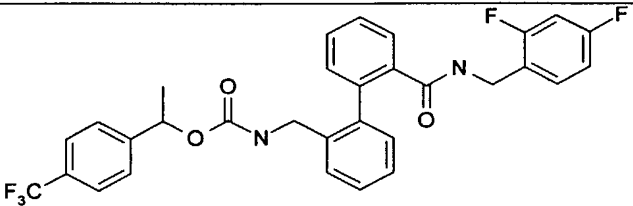
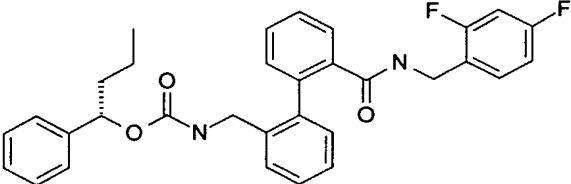


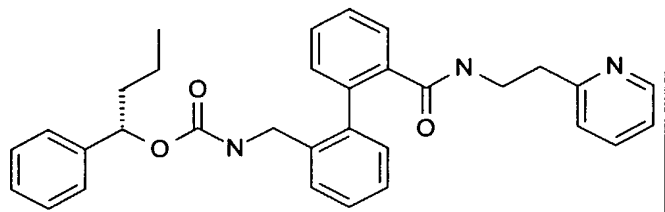
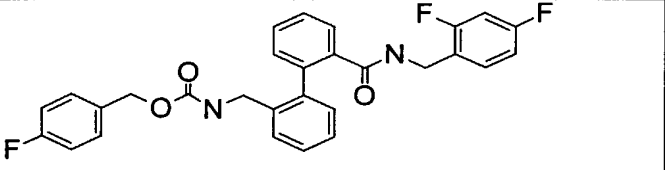
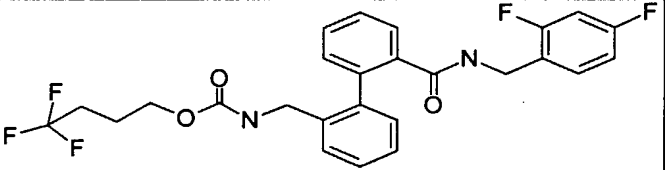
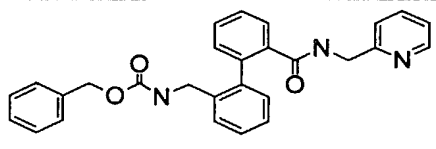
- 15 Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5d) und (R)- α -Methyl-benzyl-N-succinimidocarbonat (Vorstufe 4i) wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 60 mg (R)-2'-(α -Methyl-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten. MS (ES⁺): m/z = 480 (M+1).

20 Beispiele 1 l - 1 u

Gemäß der allgemeinen Arbeitvorschrift und analog den Beispielen 1 a - 1 k wurden folgende Verbindungen aus den jeweiligen Vorstufen erhalten:

Beispiele I Nr.	Vorstufen	Struktur	MS (ES ⁺): m/z =

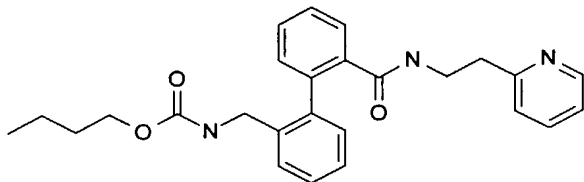
1 l	5 d + 4 g		548
1 m	5 d + 4 e		548
1 n	5 d + 4 f		516
1 o	8 a + 4 i		501
1 p	8 a + 4 c		569
1 q	8 a + 4 k		529

1 r	5 d + 4 k		508
1 s	8 a + 4 a		505 (Fp. 104°C)
1 t	8 a + 4 d		507 (Fp. 111°C)
1 u			452

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminomethylbiphenylen mit Chlorameisensäureestern zu Carbamaten (Beispiele 2 a bis 2 m):

- 5 Zu einer Lösung von 0,3 mmol des jeweiligen 2'-Aminomethylbiphenyls und 37 mg (0,36 mmol) Triethylamin in 6 ml Methylenchlorid werden 0,32 mmol des jeweiligen Chlorameisensäureesters gelöst in 1 ml Methylenchlorid bei 5°C langsam zugetropft. Man läßt über Nacht bei RT rühren, gießt den Ansatz auf Wasser und wäscht die organische Phase noch einmal mit Wasser. Nach Einengen wird der
- 10 Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt.

Beispiel 2 a: 2'-(Butoxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid

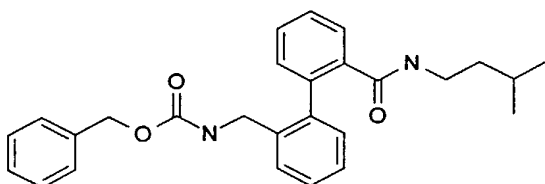


Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid

- 5 (Vorstufe 5 d) und Chlorameisensäurebutylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 69 mg 2'-(Butoxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid als Öl erhalten. MS (ES⁺): m/z = 432 (M+1).

Beispiel 2 b: 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid

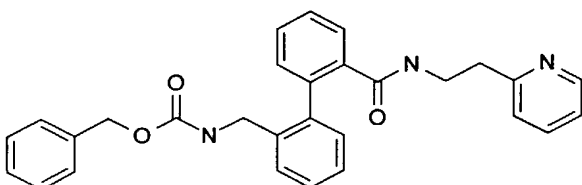
10



Aus 0,27 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid

- (Vorstufe 5 c) und Chlorameisensäurebenzylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 44 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid erhalten; Fp. 112°C. MS (ES⁺): m/z = 431 (M+1).

Beispiel 2 c: 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid

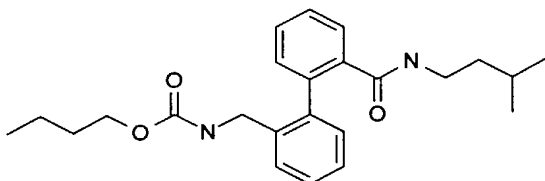


20

Aus 0,24 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5 d) und Chlorameisensäurebenzylester wurden gemäß der allgemeinen

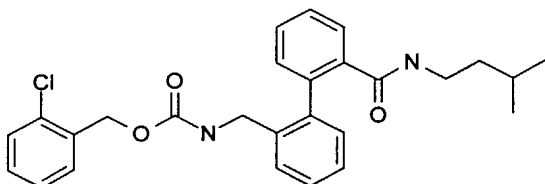
Arbeitsvorschrift 59 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 140°C (Heptan/EE). MS (ES+): m/z = 466 (M+1).

- 5 Beispiel 2 d: 2'-(Butoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



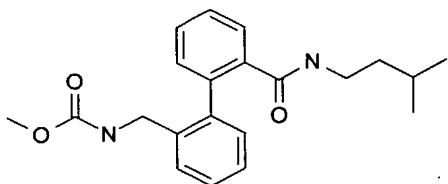
- Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5 c) und Chlorameisensäurebutylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 66 mg 2'-(Butoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als Harz erhalten. MS (ES+): m/z = 397 (M+1).
- 10

Beispiel 2 e: 2'-(2-Chlorbenzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



- Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5 c) und Chlorameisensäure-(2-chlorbenzyl)-ester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 75 mg 2'-(2-Chlorbenzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als Harz erhalten. MS (ES+): m/z = 465 (M+1).
- 15
- 20

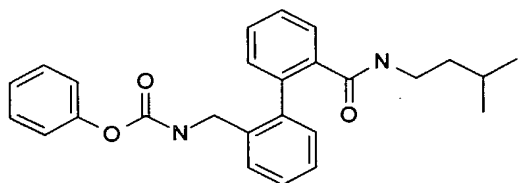
Beispiel 2 f: 2'-(Methoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5 c) und Chlorameisensäuremethylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift gefolgt von Extraktion mit EE und Reinigung durch

- 5 Flashchromatographie 29 mg 2'-(Methoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als Harz erhalten. MS (ES⁺): m/z = 355 (M+1).

Beispiel 2 g: 2'-(Phenoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid

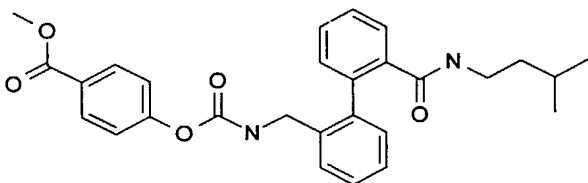


10

Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5 c) und Chlorameisensäurephenylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift gefolgt von Extraktion mit EE und Reinigung durch

- 15 Flashchromatographie 55 mg 2'-(Phenoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als Harz erhalten. MS (ES⁺): m/z = 417 (M+1).

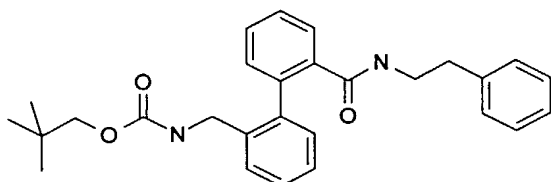
Beispiel 2 h: 2'-(4-Carbomethoxy-phenoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



- 20 Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5 c) und Chlorameisensäure-(4-carbomethoxy)-phenylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift gefolgt von Extraktion mit EE und

Reinigung durch Flashchromatographie 77 mg 2'-(4-Carbomethoxy-phenoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als Harz erhalten. MS (ES⁺): m/z = 475 (M+1).

- 5 Beispiel 2 i: 2'-(2,2-Dimethylpropoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid

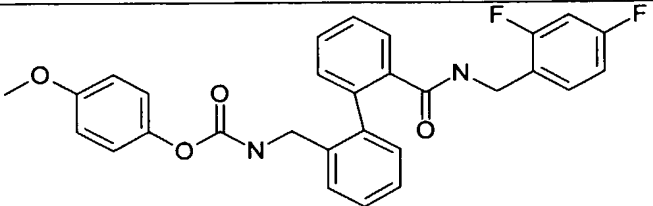
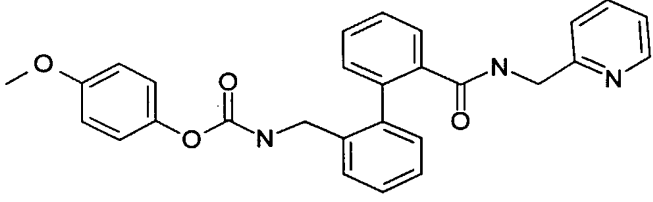


- 10 Aus 0,45 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5 a) und Neopentylchloroformiat wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift gefolgt von Extraktion mit EE und Reinigung durch Flashchromatographie 156 mg 2'-(2,2-Dimethylpropoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid erhalten. MS (ES⁺): m/z = 445 (M+1).

Beispiele 2 j -2 m

- 15 Analog Beispielen 2 a - 2 i wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES ⁺): m/z =	F.p.
2 j		491	
2 k		473	107

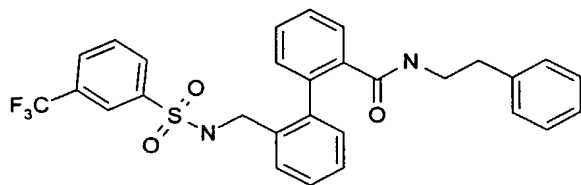
2 l		503	123
2m		482	

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminomethylbiphenylen mit Sulfonsäurechloriden zu Sulfonamiden (Beispiele 3 a bis 3 t):

- 5 Zu einer Lösung von 0,61 mmol des jeweiligen 2'-Aminomethylbiphenyls und 74 mg (0,73 mmol) Triethylamin in 5 ml Methylenchlorid werden 0,66 mmol des jeweiligen Sulfonsäurechlorids bei 0°C langsam zugetropft. Nach 12 h Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt, der Rückstand wird mit 25 ml Wasser 2 h verrührt und das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt.

10

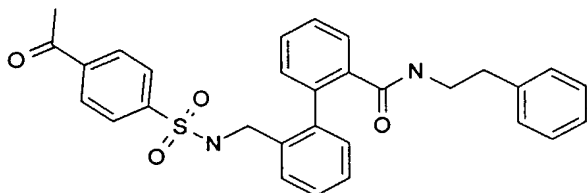
Beispiel 3 a: 2'-(3-Trifluormethylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid



Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5 a) und 3-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 272 mg 2'-(3-Trifluormethylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 145°C. MS (ES⁺): m/z = 539 (M+1).

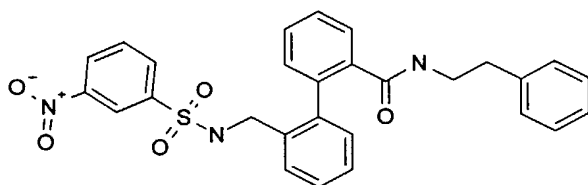
- 20 Beispiel 3 b: 2'-(4-Acetylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-

carbonsäurephenethylamid



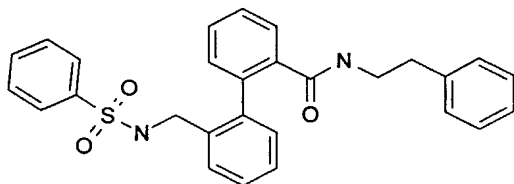
- Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5 a) und 4-Acetylphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 258 mg 2'-(4-Acetylphenylsulfonylaminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 145°C.
MS (ES⁺): m/z = 513 (M+1).

- Beispiel 3 c: 2'-(3-Nitrophenylsulfonylaminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid



- Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5 a) und 3-Nitrophenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 272 mg 2'-(3-Nitrophenylsulfonylaminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 145°C.
MS (ES⁺): m/z = 516 (M+1).

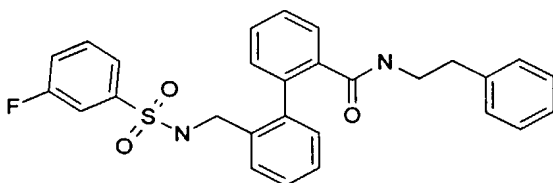
- Beispiel 3 d: 2'-(Phenylsulfonylaminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid



- Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5 a) und Phenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen

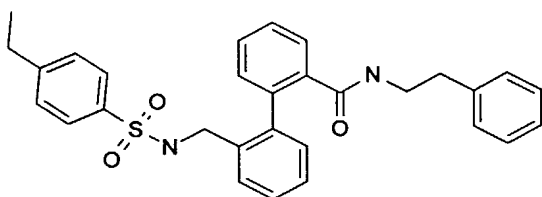
Arbeitsvorschrift 224 mg 2'-(Phenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 154°C. MS (ES⁺): m/z = 471 (M+1).

- 5 Beispiel 3 e: 2'-(3-Fluorphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid



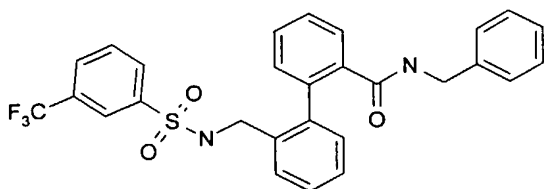
- Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5 a) und 3-Fluorphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der
10 allgemeinen Arbeitsvorschrift 221 mg 2'-(3-Fluorphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 153°C. MS (ES⁺): m/z = 489 (M+1).

- 15 Beispiel 3 f: 2'-(4-Ethylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid



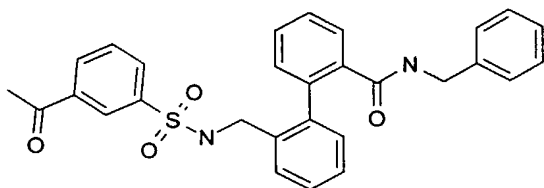
- Aus 0,61 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-phenethylamid (Vorstufe 5 a) und 4-Ethylphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der
allgemeinen Arbeitsvorschrift 250 mg 2'-(4-Ethylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurephenethylamid erhalten; Fp. 163°C.
20 MS (ES⁺): m/z = 499 (M+1).

Beispiel 3 g: 2'-(3-Trifluormethylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid



Aus 0,28 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid
(Vorstufe 5 b) und 3-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid wurden gemäß
der allgemeinen Arbeitsvorschrift 131 mg 2'-(3-Trifluormethylphenyl-
sulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid erhalten; Fp.
126°C. MS (ES⁺): m/z = 525 (M+1).

Beispiel 3 h: 2'-(3-Acetylphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-
carbonsäurebenzylamid

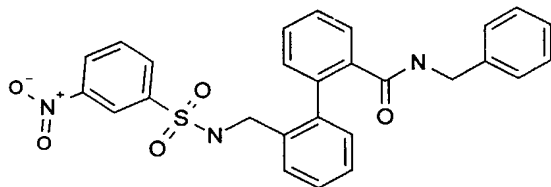


10

Aus 0,28 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid
(Vorstufe 5 b) und 3-Acetylphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der
allgemeinen Arbeitsvorschrift 110 mg 2'-(3-Acetylphenylsulfonyl-
aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid erhalten; Fp. 182°C.

15 MS (ES⁺): m/z = 499 (M+1).

Beispiel 3 i: 2'-(3-Nitrophenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-
carbonsäurebenzylamid

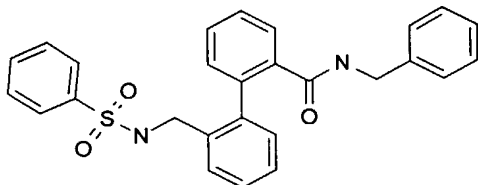


20 Aus 0,28 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid
(Vorstufe 5 b) und 3-Nitrophenylsulfonylchlorid wurden gemäß der
allgemeinen Arbeitsvorschrift 115 mg 2'-(3-Nitrophenylsulfonyl-

aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid erhalten; Fp. 175°C.

MS (ES⁺): m/z = 502 (M+1).

Beispiel 3 j: 2'-(3-Phenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid

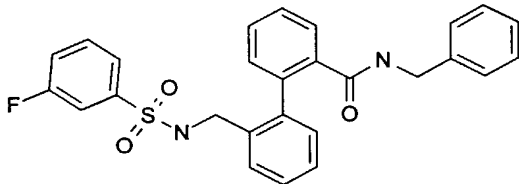


5

Aus 0,28 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid (Vorstufe 5 b) und Phenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 95 mg 2'-(Phenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid erhalten; Fp. 162°C. MS (ES⁺): m/z = 457 (M+1).

10

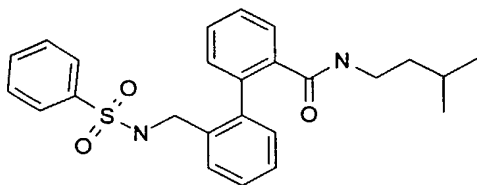
Beispiel 3 k: 2'-(3-Fluorphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid



Aus 0,28 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-benzylamid (Vorstufe 5 b) und 3-Fluorphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 112 mg 2'-(3-Fluorphenylsulfonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäurebenzylamid erhalten; Fp. 147°C. MS (ES⁺): m/z = 475 (M+1).

15

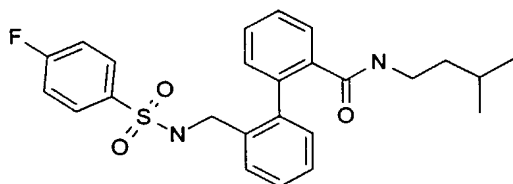
20 Beispiel 3 l: 2'-(Phenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5 c) und Phenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 100 mg 2'-(Phenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid erhalten; Fp. 127°C. MS (ES⁺): m/z = 437 (M+1).

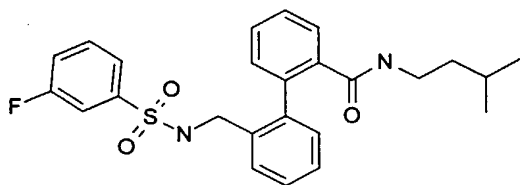
5

Beispiel 3 m: 2'-(4-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



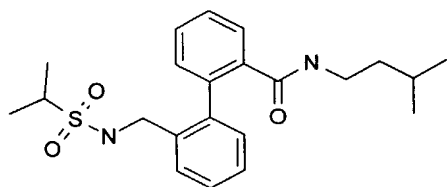
10 Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5 c) und 4-Fluorphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 122 mg 2'-(4-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid erhalten; Fp. 149°C. MS (ES⁺): m/z = 455 (M+1).

15 Beispiel 3 n: 2'-(3-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



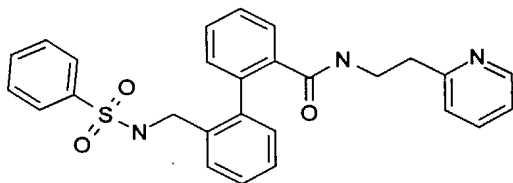
20 Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5 c) und 3-Fluorphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 118 mg 2'-(3-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid erhalten; Fp. 141°C. MS (ES⁺): m/z = 455 (M+1).

25 Beispiel 3 o: 2'-(Isopropylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid
(Vorstufe 5 c) und Isopropylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen
Arbeitsvorschrift gefolgt von Reinigung durch Flashchromatographie 16 mg 2'-
5 (Isopropylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als
Öl erhalten. MS (ES⁺): m/z = 403 (M+1).

Beispiel 3 p: 2'-(Phenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-
ethylamid

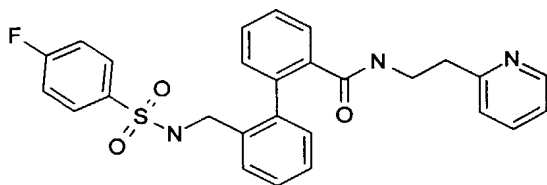


10

Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid
(Vorstufe 5 d) und Phenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen
Arbeitsvorschrift 117 mg 2'-(Phenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-
2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 131°C. MS (ES⁺): m/z = 472 (M+1).

15

Beispiel 3 q: 2'-(4-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-
pyridyl)-ethylamid

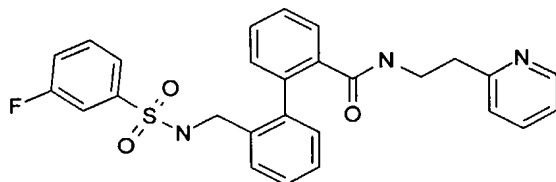


20

Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid
(Vorstufe 5 d) und 4-Fluorphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen
Arbeitsvorschrift 106 mg 2'-(4-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-
carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 130°C. MS (ES⁺): m/z = 490

(M+1).

Beispiel 3 r: 2'-(3-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid

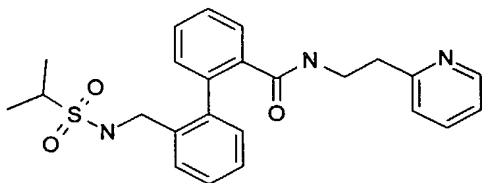


5

Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5 d) und 3-Fluorphenylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 102 mg 2'-(3-Fluorphenylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 123°C. MS (ES⁺): m/z = 490 (M+1).

10

Beispiel 3 s: 2'-(Isopropylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid

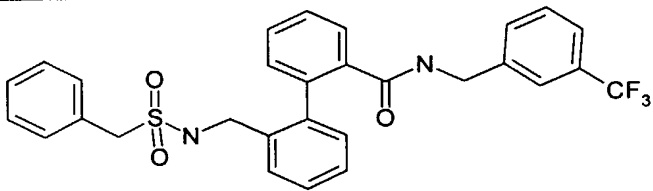


15 Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5 d) und Isopropylsulfonylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift und anschließender Extraktion mit EE 40 mg 2'-(Isopropylsulfonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid als Öl erhalten. MS (ES⁺): m/z = 438 (M+1).

20

Analog Beispiel 3 a - 3 s wurde folgende Verbindung erhalten:

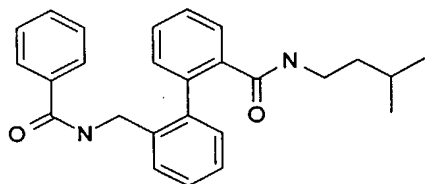
Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES ⁺): m/z =

Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES+): m/z =
3 t		539

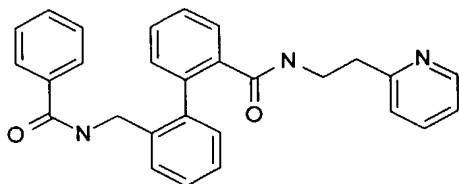
Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminomethylbiphenylen mit Carbonsäurechloriden zu Carbonamiden (Beispiele 4 a bis 4 l):

- 5 Zu einer Lösung von 0,34 mmol des jeweiligen 2'-Aminomethylbiphenyls und 41 mg (0,41 mmol) Triethylamin in 5 ml Methylenchlorid werden 0,36 mmol des jeweiligen Sulfonsäurechlorids bei 0°C langsam zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt, der Rückstand wird mit 25 ml Wasser verrührt und das ausgefallene Produkt wird abgesaugt oder durch Extraktion mit EE
- 10 isoliert.

Beispiel 4 a: 2'-(Benzoylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid

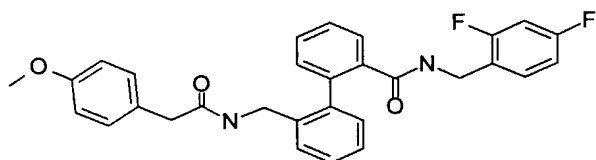


- 15 Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5 c) und Benzoylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 75 mg 2'-(Benzoylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid erhalten; Fp. 147°C. MS (ES+): m/z = 401 (M+1).
- 20 Beispiel 4 b: 2'-(Benzoylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



- Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5 d) und Benzoylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 98 mg 2'-(Benzoylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 135°C. MS (ES⁺): m/z = 436 (M+1).

Beispiel 4 c: 2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetylamino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-2,4-difluor-benzylamid

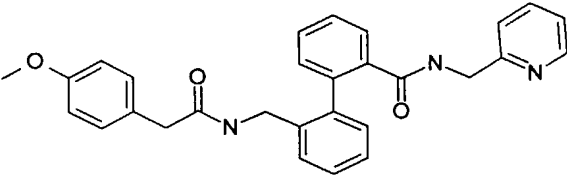
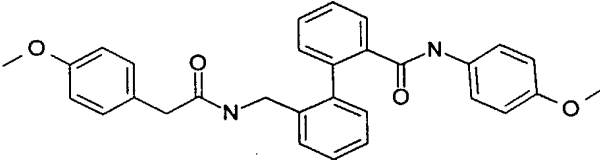
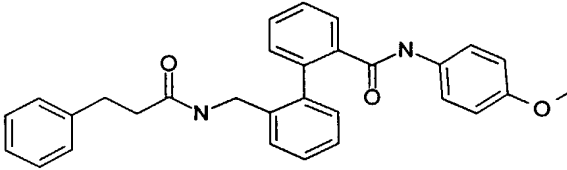
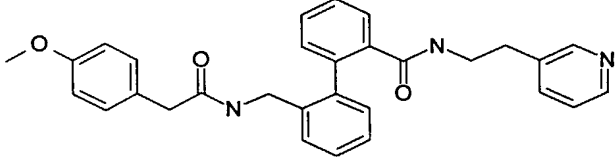
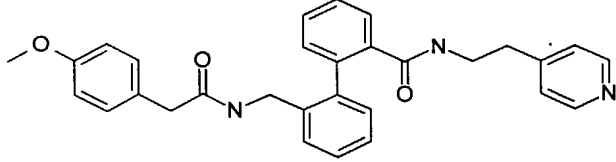
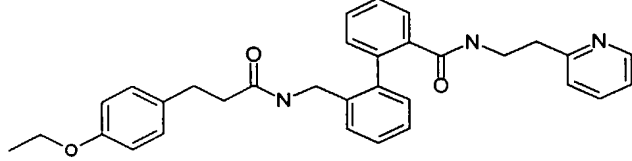
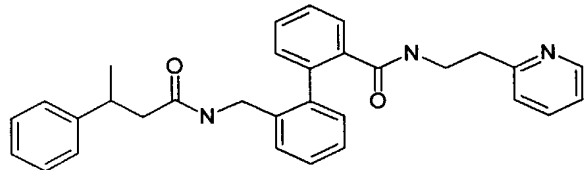


- 10 Aus 0,5 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(2,4-difluorbenzyl)-amid (Vorstufe 8 a) und 4-Methoxyphenylacetylchlorid wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 160 mg 2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetylamino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-2,4-difluor-benzylamid erhalten; Fp. 138°C. MS (ES⁺): m/z = 501 (M+1).

15

Analog Beispiel 4 a - 4 c wurden folgende Verbindungen erhalten:

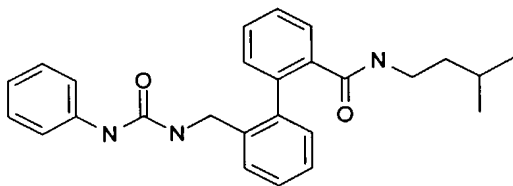
Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES ⁺): m/z =	F.p.
4 d		480	
4 e		466	

4 f		466	
4 g		481	
4 h		465	
4 i		480	116°C
4 j		480	
4 k		508	
4 l		478	

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminomethylbiphenylen mit Isocyanaten zu Harnstoffen (Beispiel 5 a - 5 e):

Zu einer Lösung von 0,34 mmol des jeweiligen 2'-Aminomethylbiphenyls und 41 mg (0,41 mmol) Triethylamin in 5 ml Methylenchlorid werden 0,36 mmol des jeweiligen Isocyanates gelöst in 0,5 ml Methylenchlorid bei 0°C langsam zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt, der Rückstand wird mit 25 ml Wasser verrührt und das ausgefallene Produkt wird abgesaugt oder durch Extraktion mit EE isoliert.

Beispiel 5 a: 2'-[(3-Phenyl-ureido)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



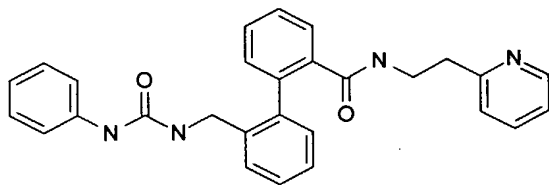
10

Aus 0,34 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid (Vorstufe 5 c) und Phenylisocyanat wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 85 mg 2'-[(3-Phenyl-ureido)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid

erhalten; Fp. 194°C. MS (ES+): m/z = 416 (M+1).

15

Beispiel 5 b: 2'-[(3-Phenyl-ureido)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



Aus 0,3 mmol 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5 d) und Phenylisocyanat wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 101 mg 2'-[(3-Phenyl-ureido)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten; Fp. 99°C. MS (ES+): m/z = 451 (M+1).

20

25 Beispiele 5 c - 5 e

Analog wurden folgende Verbindungen aus 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-

carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Vorstufe 5 d) und den entsprechenden Isocyanaten erhalten:

Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES+): m/z =
5 c		465
5 d		479
5 e		479

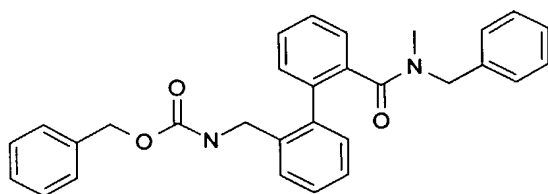
5

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Biphenylcarbonsäuren mit Aminen zu Amiden (Beispiele 6 a - 6 h):

Zu einer Lösung von 0,28 mmol der entsprechenden Biphenylcarbonsäure, 0,3 mmol HOBT und 0,3 mmol DIC in 5 ml THF werden bei 0°C 0,3 mmol des

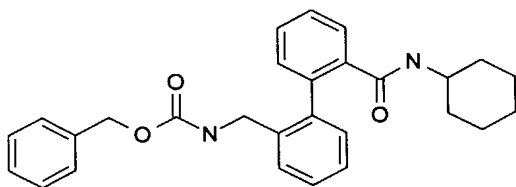
10 jeweiligen Amins zugetropft und es wird 12 bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit EE verdünnt und mit verdünnter Salzsäure und Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen im Vakuum erhält man das entsprechende Amid.

15 Beispiel 6 a: 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-benzyl-methylamid



Aus 0,28 mmol 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und Benzyl-methylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 89 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-benzyl-methylamid erhalten. MS (ES⁺): m/z = 465 (M+1).

Beispiel 6 b: 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-cyclohexylamid

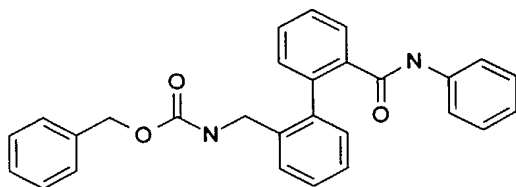


10

Aus 0,28 mmol 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und Cyclohexylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 99 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-cyclohexylamid erhalten. MS (ES⁺): m/z = 443 (M+1).

15

Beispiel 6 c: 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-phenylamid

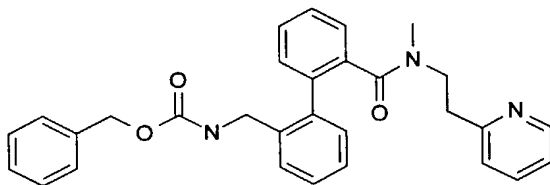


20

Aus 0,28 mmol 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und Anilin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 66 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-

carbonsäure-phenylamid erhalten. MS (ES⁺): m/z = 437 (M+1).

Beispiel 6 d: 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-{N-methyl-N-[2-(2-pyridyl)-ethyl]}-amid

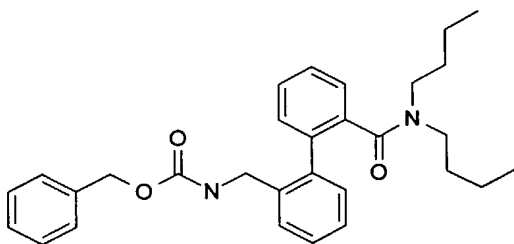


5

Aus 0,28 mmol 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und 2-[2-(Methylaminoethyl)]pyridin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift und anschließender Reinigung durch Flash-Chromatographie 54 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-{N-methyl-N-[2-(2-pyridyl)-ethyl]}-amid erhalten. MS (ES⁺): m/z = 480 (M+1).

10

Beispiel 6 e: 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-dibutylamid

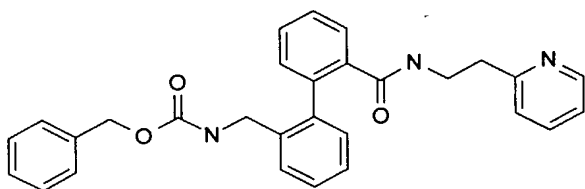


15

Aus 0,28 mmol 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und Dibutylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift und anschließender Reinigung durch Flash-Chromatographie 82 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-dibutylamid erhalten. MS (ES⁺): m/z = 473 (M+1).

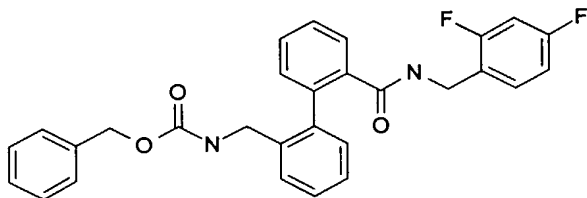
20

Beispiel 6 f: 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



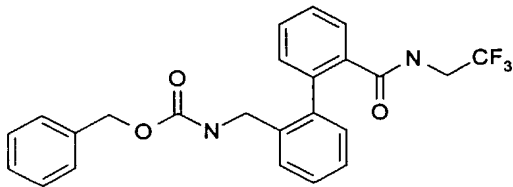
Aus 0,28 mmol 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und 2-(2-Pyridyl)-ethylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift und anschließender Reinigung durch Flash-Chromatographie 85 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid erhalten. Fp. 140°C (Heptan/EE); MS (ES⁺): m/z = 466 (M+1).

Beispiel 6 g: 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(2,4-difluorbenzyl)-amid



Aus 0,28 mmol 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und 2,4-Difluorbenzylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift und anschließender Reinigung durch Flash-Chromatographie 99 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(2,4-difluorbenzyl)-amid erhalten. MS (ES⁺): m/z = 487 (M+1).

Beispiel 6 h: 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(2,2,2-trifluorethyl)-amid

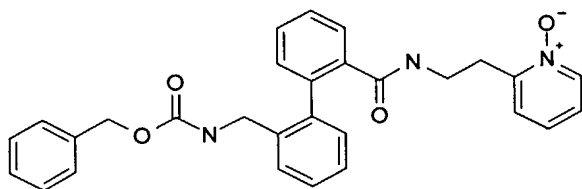


Aus 0,28 mmol 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-

carbonsäure (Vorstufe 6) und 2,2,2-Trifluorethylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift und anschließender Reinigung durch Flash-Chromatographie 19 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(2,2,2-trifluorethyl)-amid erhalten. MS (ES⁺): m/z = 443

5 (M+1).

Beispiel 7 a: 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-[2-(1-oxypyridyl)]-ethylamid



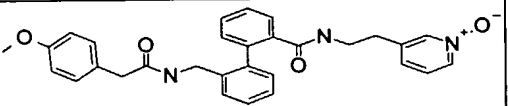
10

Zu einer Lösung von 85 mg (0,18 mmol) 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid (Beispiel 6f) in 13 ml Methylenchlorid wurden bei 0°C 47 mg m-Chlorperbenzoesäure gelöst in 2 ml Methylenchlorid zugetropft und die Reaktionsmischung wurde 12 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde 2mal mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 79 mg 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-[2-(1-oxypyridyl)]-ethylamid. MS (ES⁺): m/z = 482 (M+1).

20

Analog Beispiel 7a wurden folgende Verbindungen aus den entsprechenden Pyridinen erhalten:

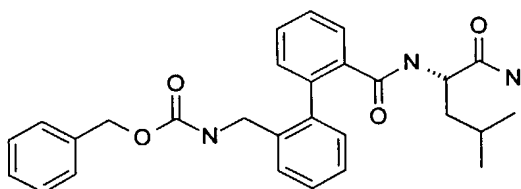
Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES ⁺): m/z =
7 b		482

Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES+): m/z =
7 c		496

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Biphenylcarbonsäuren mit Aminen zu Amiden (Beispiele 8 a - 8 ac):

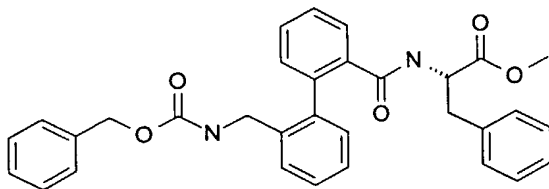
- 5 Zu einer Lösung von 0,42 mmol der entsprechenden Biphenylcarbonsäure, 0,44 mmol HOBT und 0,44 mmol EDAC in 5 ml THF werden bei 0°C 0,44 mmol des jeweiligen Amins zugetropft und es wird 4 bis 12 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit EE verdünnt und mit verdünnter Salzsäure und Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und
- 10 Einengen im Vakuum erhält man das entsprechende Amid.

Beispiel 8 a: [2'-(1-Carbamoyl-3-methyl-butylcarbamoyl)-biphenyl-2-ylmethyl]-carbaminsäurebenzylester



- 15 Aus 0,28 mmol 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 6) und L-Leucinamidhydrochlorid / Triethylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 180 mg [2'-(1-Carbamoyl-3-methyl-butylcarbamoyl)-biphenyl-2-ylmethyl]-carbaminsäurebenzylester erhalten. MS (ES+): m/z = 474 (M+1).

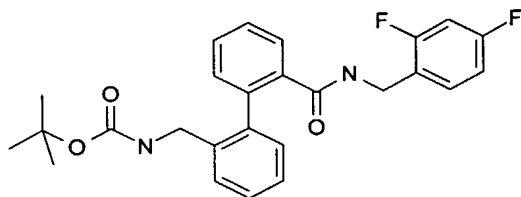
Beispiel 8 b: 2-{{2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionsäuremethylester



Aus 0,28 mmol 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-

- 5 carbonsäure (Vorstufe 6) und L-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid / Triethylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 230 mg 2-{{2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionsäuremethylester erhalten. MS (ES⁺): m/z = 523 (M+1).

- 10 Beispiel 8 c: 2'-(tert.-Butoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(2,4-difluorbenzyl)-amid



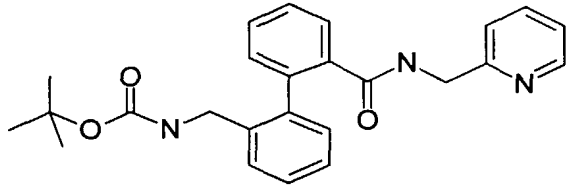
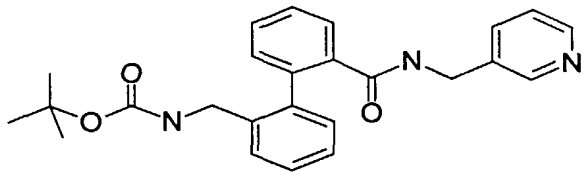
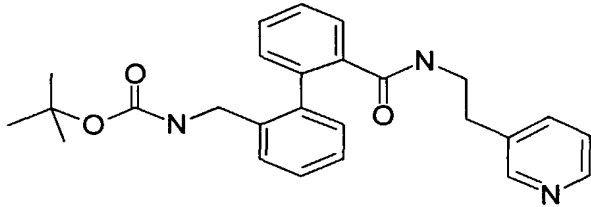
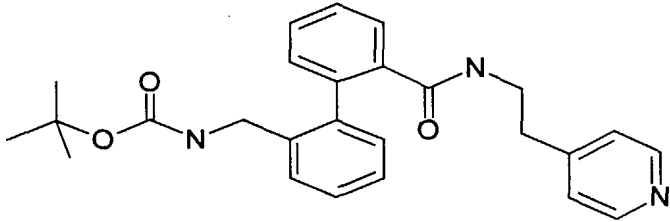
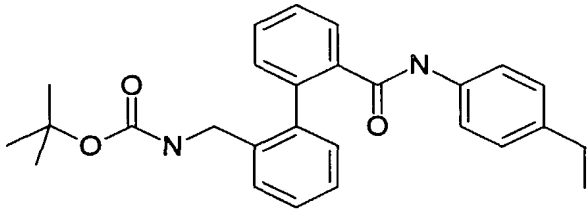
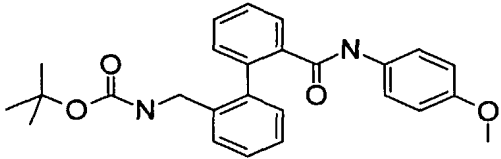
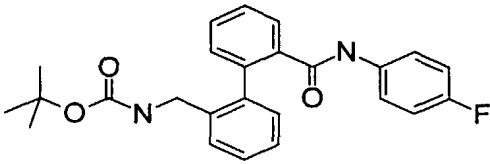
Aus 10 mmol 2'-(tert.-Butoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-

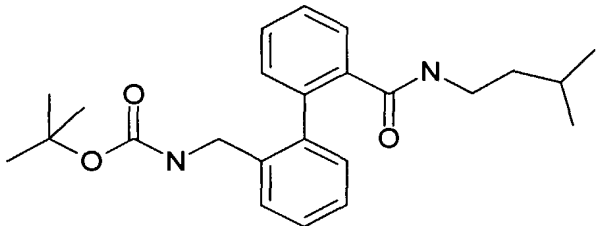
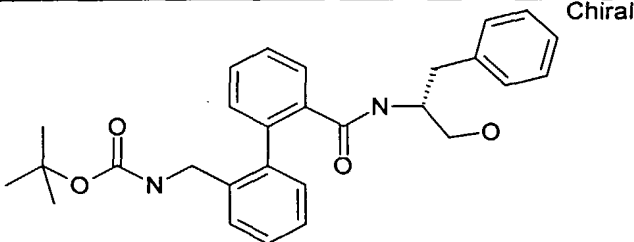
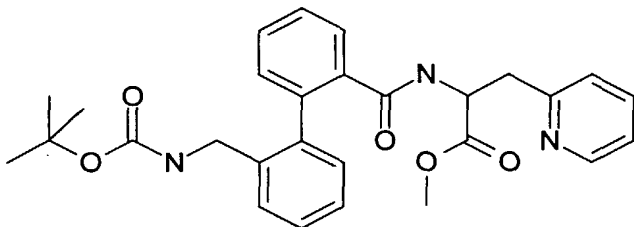
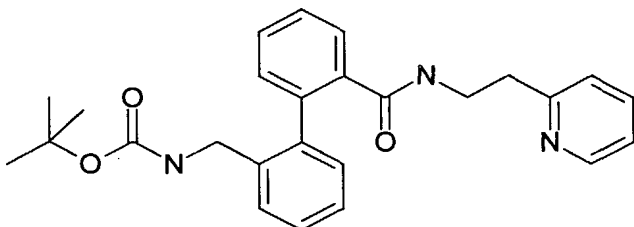
- 15 carbonsäure (Vorstufe 7) und 2,4-Difluorbenzylamin wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3,8 g 2'-(tert.-Butoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-(2,4-difluorbenzyl)-amid erhalten. MS (ES⁺): m/z = 453 (M+1).

Beispiele 8 d - 8 p:

- 20 Aus 2'-(tert.-Butoxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 7) und den entsprechenden Aminen wurden analog Beispiel 8a - 8c folgende Produkte erhalten:

Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES ⁺): m/z =	F.p.

8 d		418	139
8 e		418	171
8 f		432	161
8 g		432	59
8 i		431	171
8 j		433	165
8 k		421	199

8 l		397	
8 m		461	
8 n		490	
8 o		432	

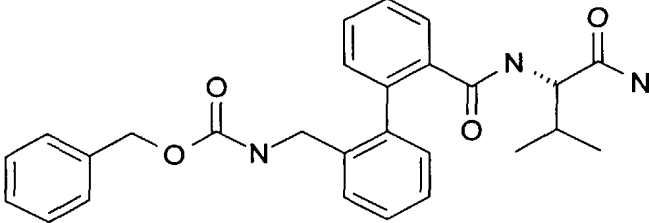
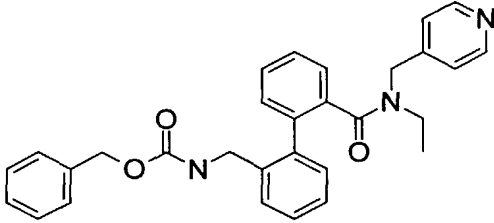
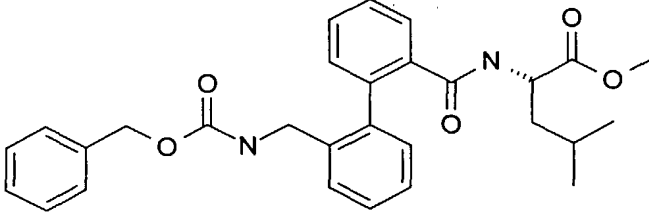
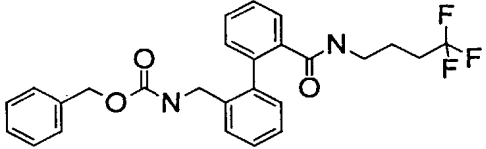
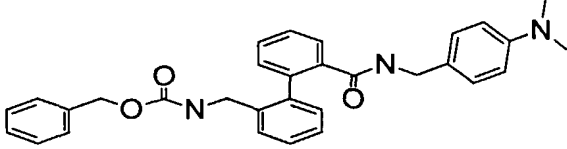
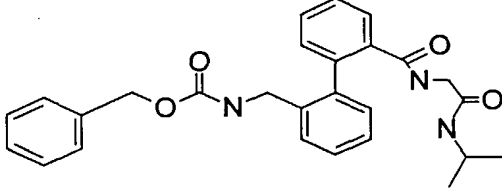
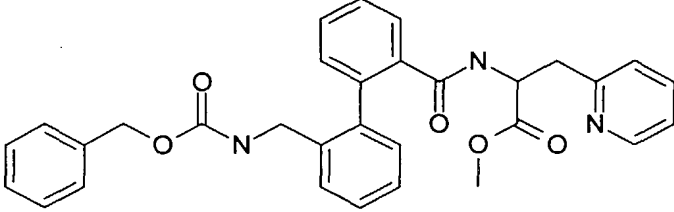
Beispiele 8 p - 8 ac

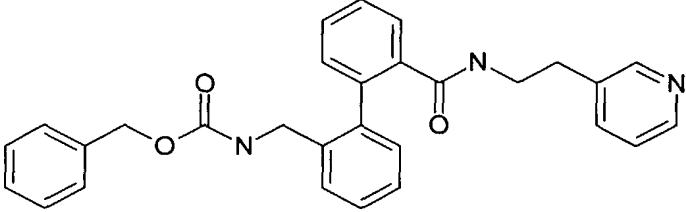
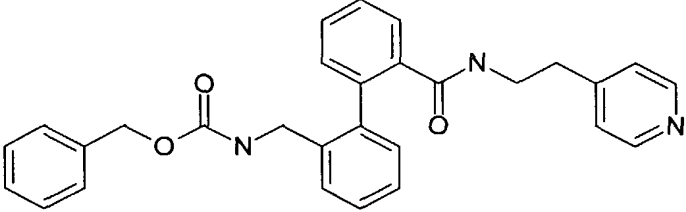
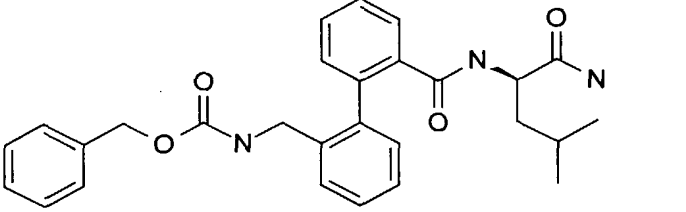
Aus 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure

(Vorstufe 6) und den entsprechenden Aminen wurden analog Beispiel 8a -

5 8 c folgende Produkte erhalten:

Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES+): m/z =	F.p.
-----------------	----------	--------------------	------

8 p		460	119°C
8 q		480	
8 r		489	
8 s		471	
8 x		494	
8 y		460	
8 z		524	

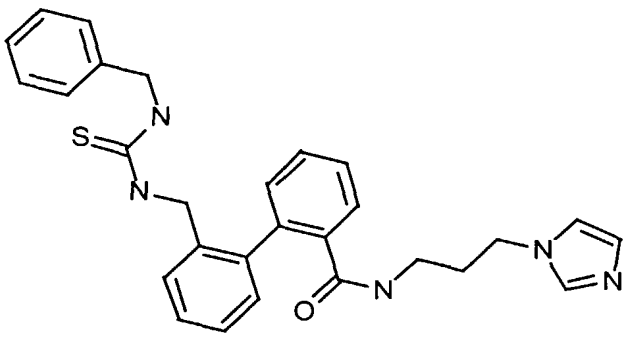
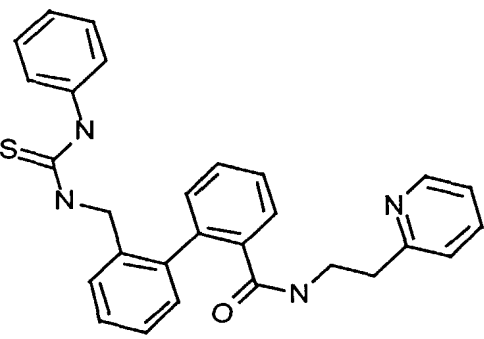
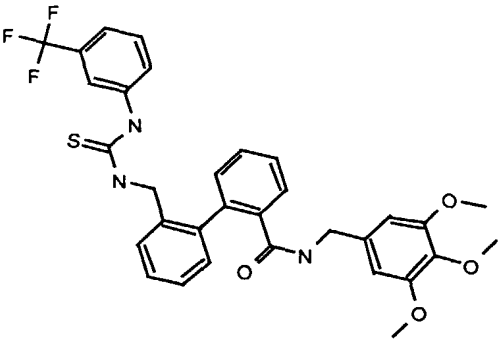
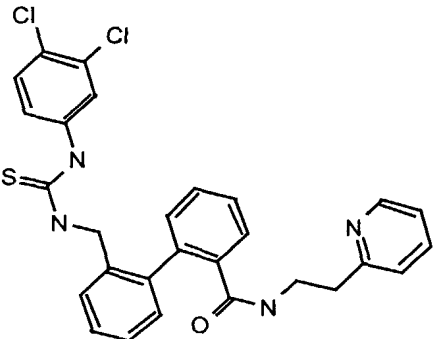
8 aa		466	
8 ab		466	132°C
8 ac		474	

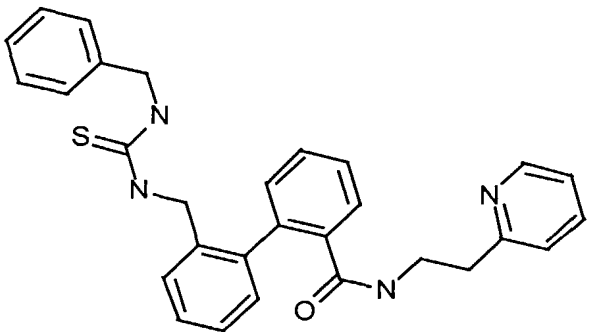
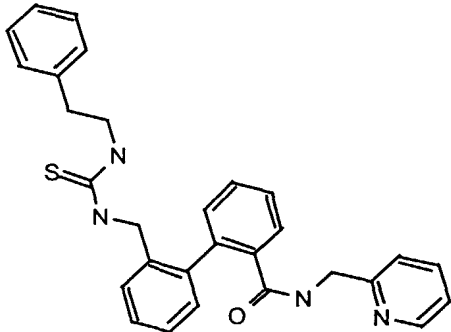
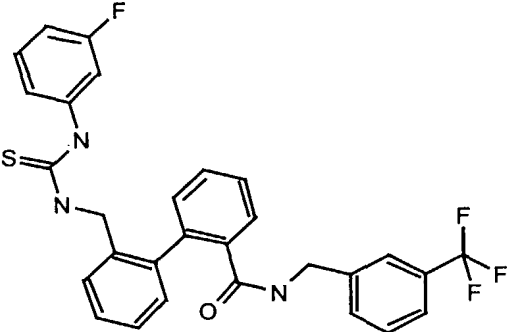
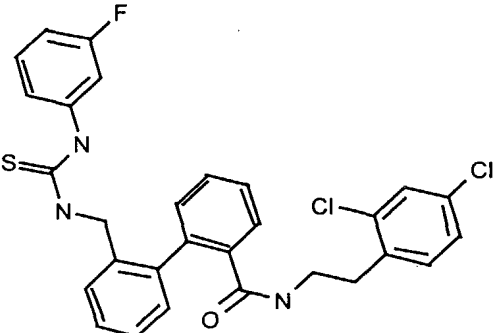
Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Aminomethylbiphenylen mit Isothiocyanaten zu Thioharnstoffen (Beispiele 9 a - 9 i):

- 5 Zu einer Lösung von 0,34 mmol des jeweiligen 2'-Aminomethylbiphenyls und 41 mg (0,41 mmol) Triethylamin in 5 ml Methylenchlorid werden 0,36 mmol des jeweiligen Isothiocyanates gelöst in 0,5 ml Methylenchlorid bei 0°C langsam zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt, der Rückstand wird mit 25 ml
- 10 Wasser verrührt und das ausgefallene Produkt wird abgesaugt oder durch präparative HPLC gereinigt.

Auf diese Weise wurden u. a. folgende Produkte erhalten:

Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES+): m/z =
-----------------	----------	--------------------

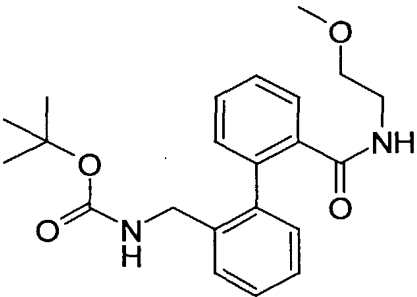
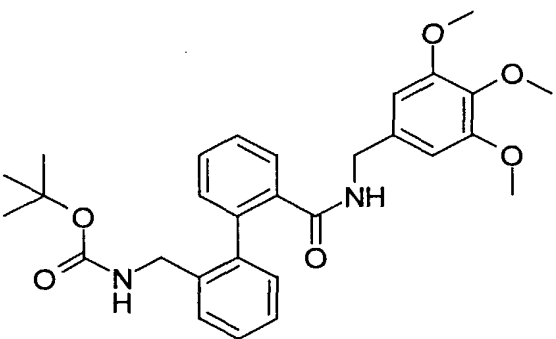
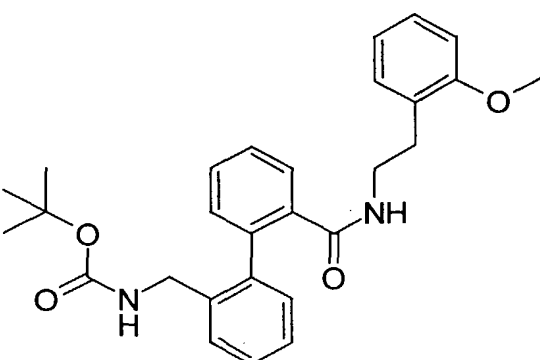
9 a		483
9 c		466
9 d		609
9 e		534

9 f		480
9 g		480
9 h		537
9 i		551

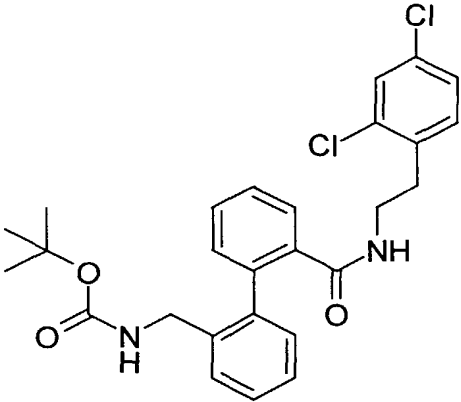
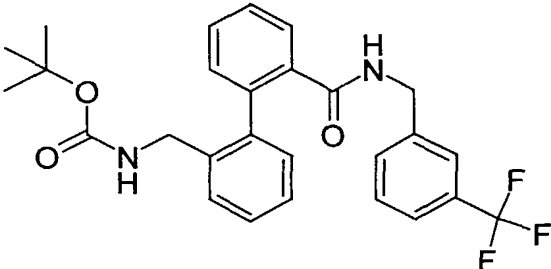
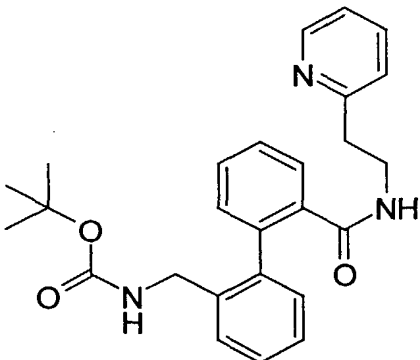
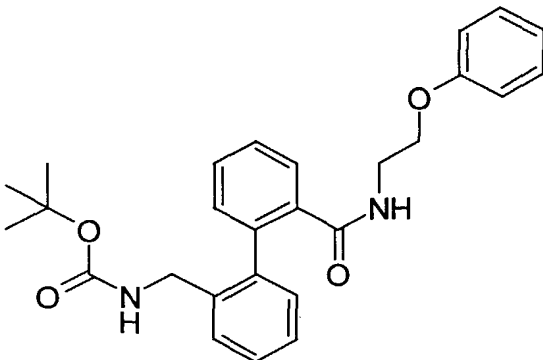
Beispiele 10 a - 10 o

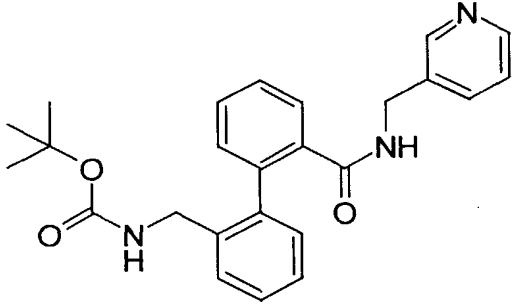
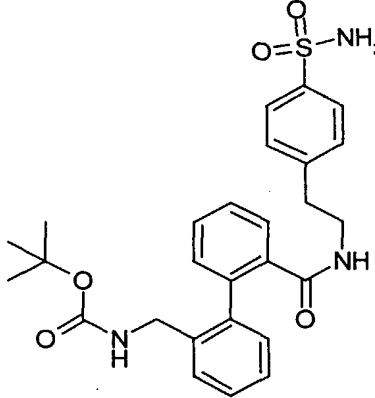
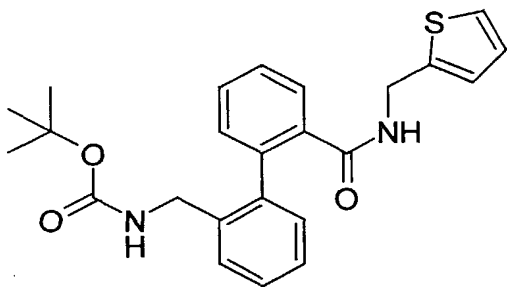
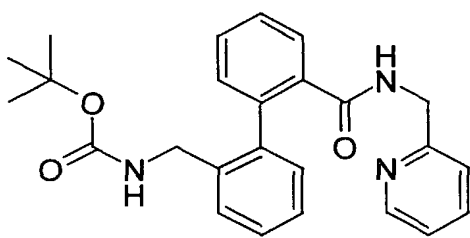
Durch Kopplung von 2'-(tert.-Butyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 7) mit entsprechenden Aminen analog den für Beispiel 6 oder 8 beschriebenen Methoden wurden u. a. folgende Produkte erhalten:

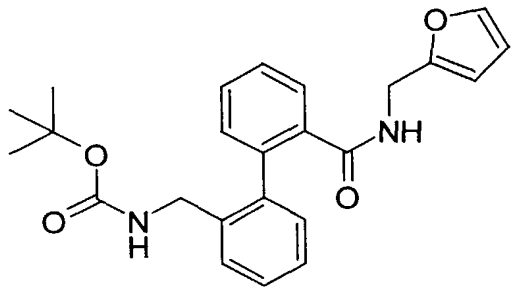
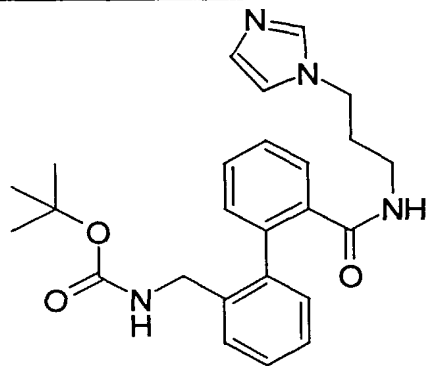
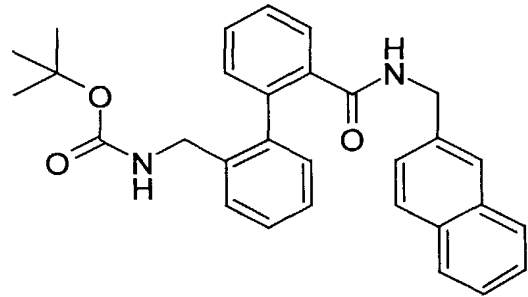
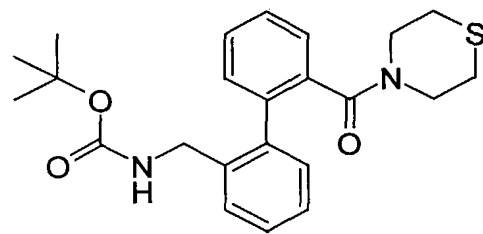
5

Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES+): m/z =
10 a		384
10 b		506
10 c		460

74

10 d	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCc1ccccc1C(=O)NCCc2cc(Cl)cc(Cl)c2</chem>	498
10 e	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCc1ccccc1C(=O)NCCc2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>	484
10f	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCc1ccccc1C(=O)NCCc2ccncc2</chem>	431
10 g	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCc1ccccc1C(=O)NCCOc2ccccc2</chem>	446

10 h		417
10 i		509
10 j		422
10 k		417

10 l		406
10 m		434
10 n		466
10 o		412

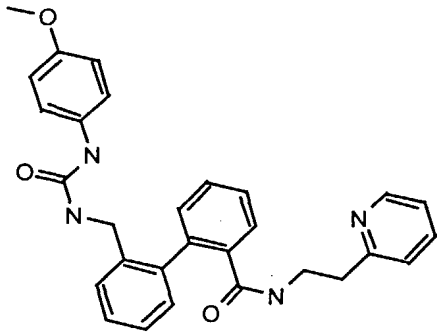
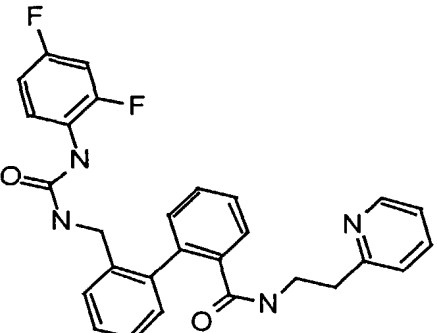
Beispiel 11 a - 11 r:

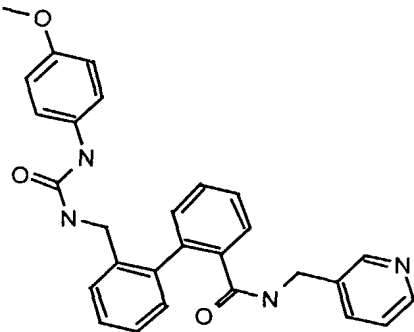
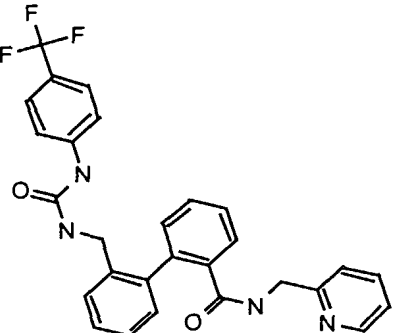
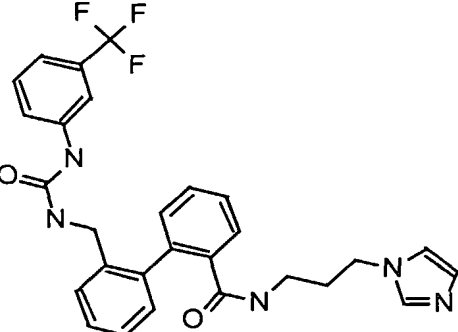
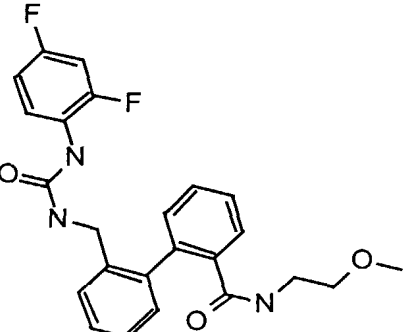
Allgemeine Vorschrift zur Umwandlung der Boc-Derivate der Beispiele 10 zu Harnstoffen:

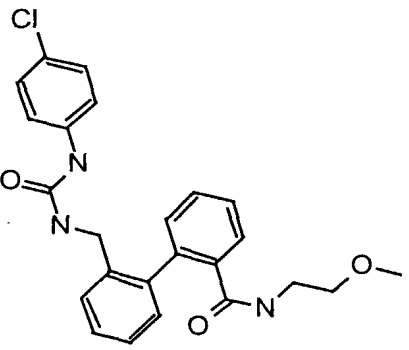
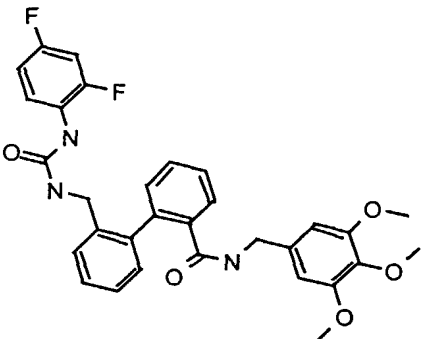
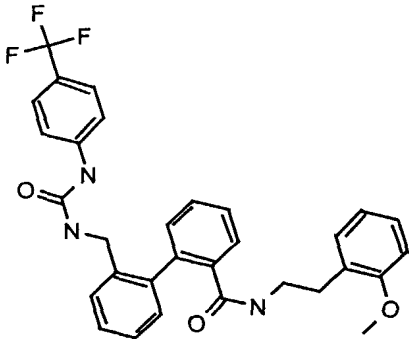
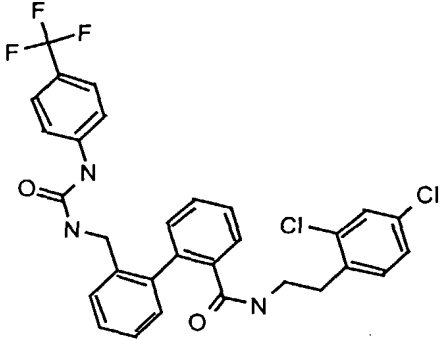
- 5 Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wurden 1 g der entsprechenden Verbindung des Beispiels 10 zu 10 ml einer 30- prozentigen Lösung von TFA in Dichlormethan

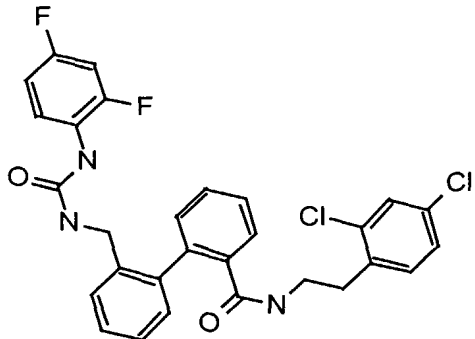
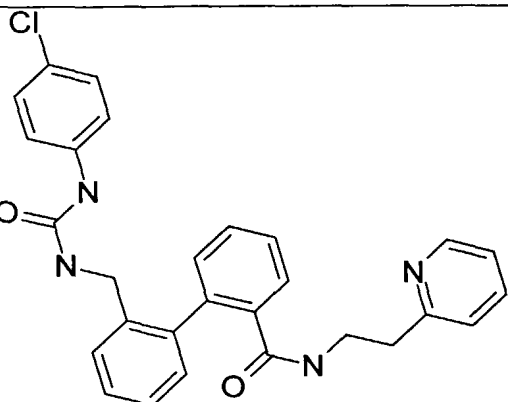
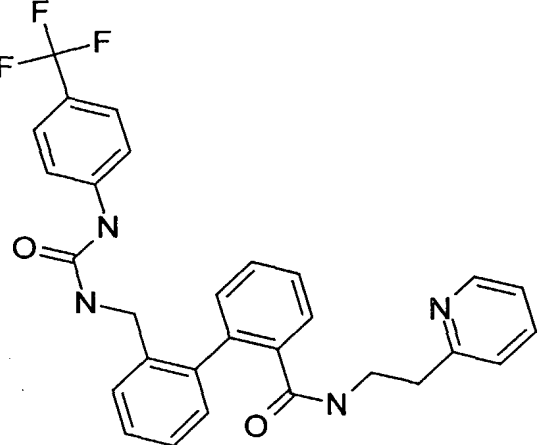
- gegeben. Das Gemisch wurde 30 min bei RT gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die erhaltenen 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäureamide wurden anschließend gemäß der Vorschrift für die Beispiele 5 mit Isocyanaten zu den entsprechenden Harnstoffen umgesetzt.
- 5

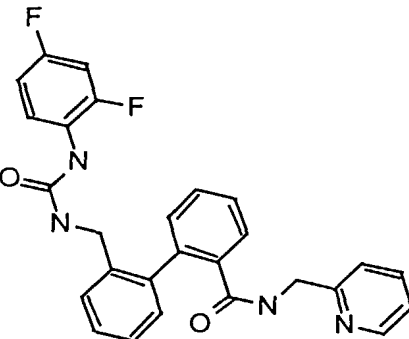
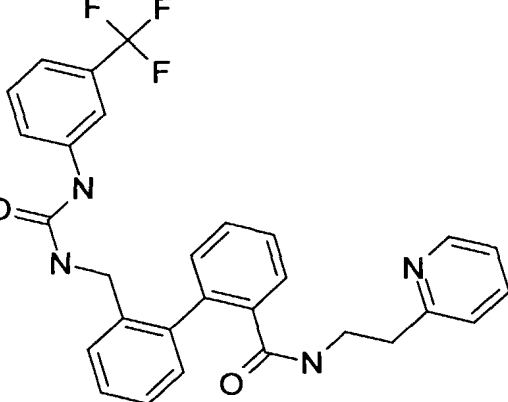
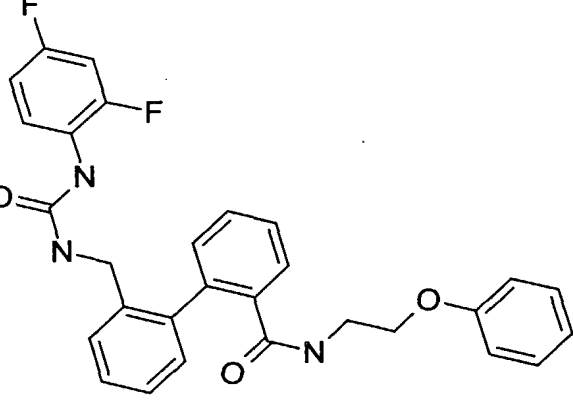
Auf diese Weise wurden u. a. folgende Produkte erhalten:

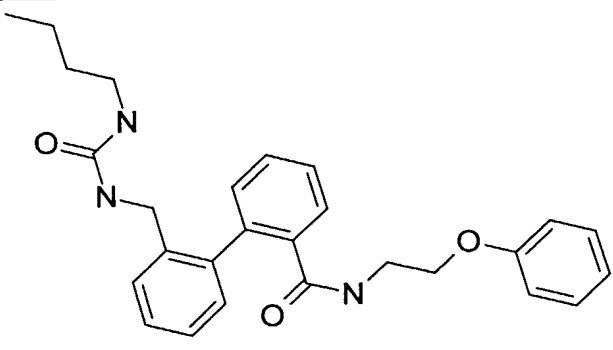
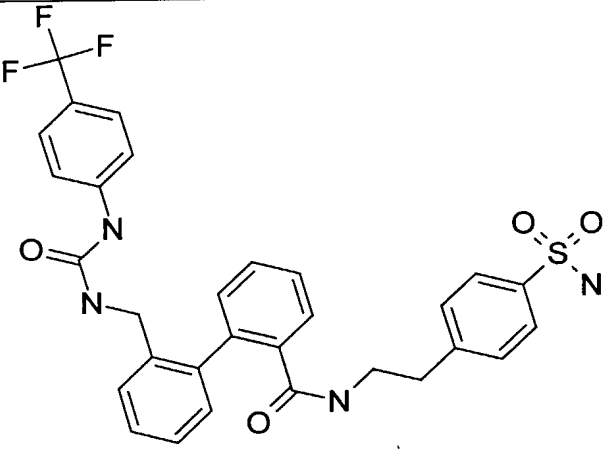
Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES+): m/z =
11 a		480
11 b		486

11 c		466
11 d		504
11 e		521
11 f		439

11 g		437
11 h		561
11 i		547
11 j		585

11 k	 <chem>Clc1ccc(cc1)CCNC(=O)c2ccccc2-c3ccccc3N(Cc4ccccc4C(=O)Nc5cc(F)c(F)cc5)C6=CC=CC=C6</chem>	553
11 l	 <chem>c1ccc(cc1)CCNC(=O)c2ccccc2-c3ccccc3N(Cc4ccccc4C(=O)Nc5cc(Cl)ccc5)C6=CC=CC=C6</chem>	484
11 m	 <chem>c1ccc(cc1)CCNC(=O)c2ccccc2-c3ccccc3N(Cc4ccccc4C(=O)Nc5cc(Cl)ccc5)C6=CC(=CC(=C6)C(F)(F)F)</chem>	519

11 n		473
11 o		519
11 p		502

11 q		446
11 r		597

Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen mittels Festphasensynthese:

- 5 Die Mengenangaben in den Vorschriften beziehen sich jeweils immer auf die Harzbeladung, die UV-photometrisch nach Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe ermittelt wurden (siehe zum Beispiel "The Combinatorial Chemistry Catalog", Novabiochem).
- 10 Allgemeine Vorschrift zur Kupplung von α -Fmoc- Aminosäuren an Rink - Amidharz

Man gab zu Rink - Amid Polystyrolharz (Beladung 1,2 mmol/g) eine Lösung von je 1,5 Äquivalenten HOBt, TOTU, DIPEA und der α -Fmoc Aminosäure in DMF (5 ml/g Harz) und ließ das Gemisch 12 h bei Raumtemperatur schütteln. Das Harz wurde
 15 abfiltriert und 3 mal mit je 10 ml DMF, einmal mit 10 ml Toluol, einmal mit 10 ml

Methanol und 3 mal mit 10 ml Dichlormethan gewaschen. Die Bestimmung der Beladung nach der Fmoc-Methode ergab eine Beladung von 0,9 mmol/g Träger.

Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe

5

Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wurde das Harz 5 min in DMF bei Raumtemperatur vorgequollen. Nach Zugabe einer Lösung von DMF/Piperidin (4 ml/g Harz, 1 : 1) wurde 20 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Lösung wurde abgesaugt und der Vorgang wiederholt. Die Abspaltung einer analytischen Probe ergab vollständige Umsetzung nach HPLC/MS Untersuchung. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Harz dreimal mit Dichlormethan gewaschen und direkt in die Kupplung eingesetzt.

10

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kupplung der harzgebundenen Aminosäuren mit der 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 2)

15

Man gab zu 100 mg Harz beladen mit der Aminosäure (0,6-0,8 mmol/g) eine Lösung von 12,2 mg (0,09 mmol) HOBt, 29,5 mg (0,09 mmol) TOTU, 16 µl (0,09 mmol) DIPEA und 0,09 mmol der 2'-Phthalimidomethyl-biphenyl-2-carbonsäure (Vorstufe 2) in 5 ml DMF und ließ das Gemisch 12 h bei Raumtemperatur schütteln. Das Harz wurde abfiltriert und 3 mal mit je 10 ml DMF, einmal mit 10 ml Toluol, einmal mit 10 ml Methanol und 3 mal mit 10 ml Dichlormethan gewaschen.

20

Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der Phthalimido - Schutzgruppe am Träger

25

Man gab zu 1 g Harz beladen mit der Fmoc geschützten Aminoverbindung 5 ml einer 10%igen Lösung von Hydrazin in DMF und ließ das Gemisch 2 h bei Raumtemperatur schütteln. Das Harz wurde abgesaugt. Das Harz wurde danach je dreimal mit je 10 ml DMF und Dichlormethan gewaschen. Die Abspaltung einer analytischen Probe ergab vollständige Umsetzung nach HPLC/MS Untersuchung.

30

Allgemeine Vorschrift zur Kupplung mit Sulfonsäurechloriden

- Man gab zu 100 mg Harz beladen mit der funktionalisierten 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure eine Lösung 0.16 ml (0.027 mmol) DIPEA und 0.027 mmol des Sulfonsäurechlorides in 5 ml DMF und ließ das Gemisch 12 h bei
- 5 Raumtemperatur schütteln. Das Harz wurde abfiltriert und 3 mal mit je 10 ml DMF, einmal mit 10 ml Toluol, einmal mit 10 ml Methanol und 3 mal mit 10 ml Dichlormethan gewaschen.

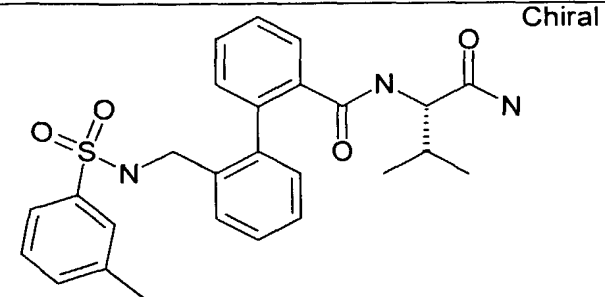
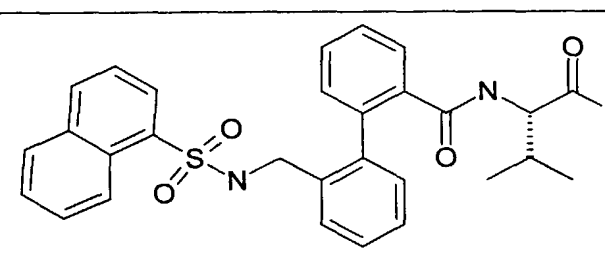
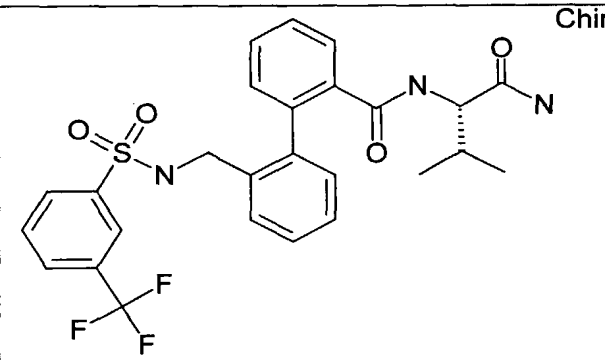
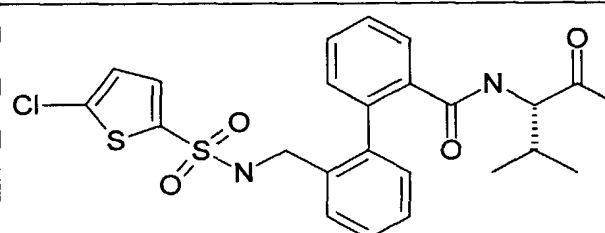
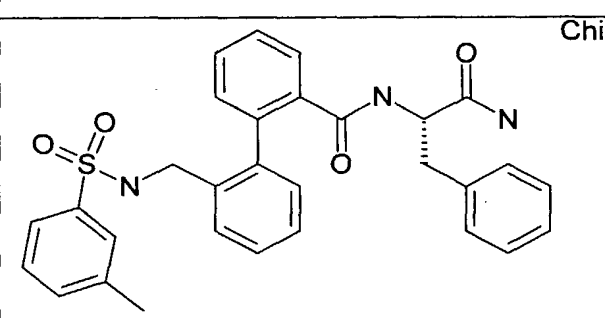
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung vom Harz

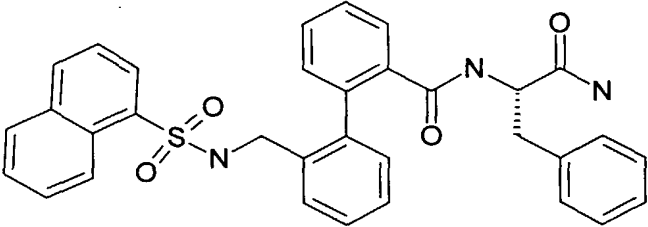
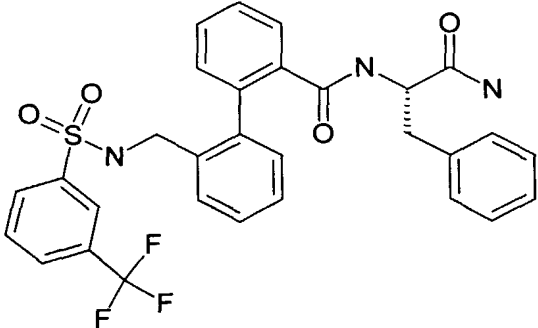
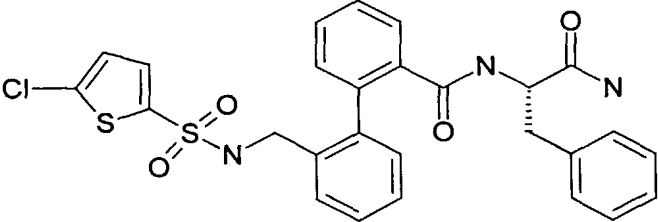
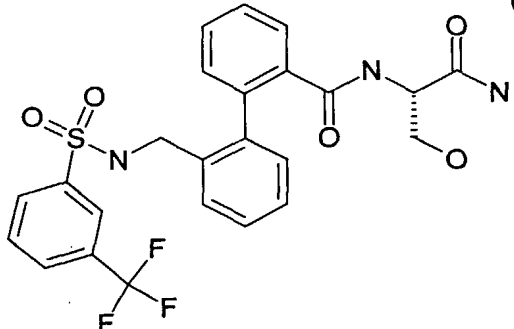
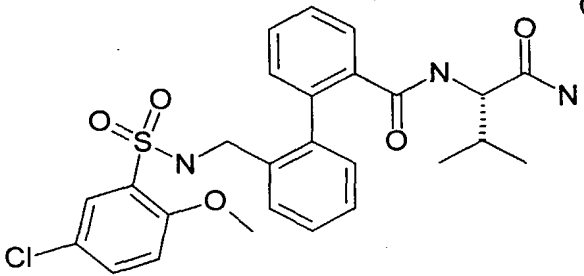
10

- Zur Abspaltung wurde das Harz in Dichlormethan/Trifluoressigsäure (3 ml / 0,1 g Harz) suspendiert und für 1h geschüttelt. Das Harz wurde filtriert und mit 1 ml Dichlormethan gewaschen. Die vereinigte Abspalllösung wurde in Rotationskonzentrator eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan
- 15 aufgenommen und mit Dichlormethan und Essigester über Kieselgel chromatographiert oder durch präparative HPLC gereinigt.

Auf diese Weise wurden unter anderem folgende Produkte erhalten:

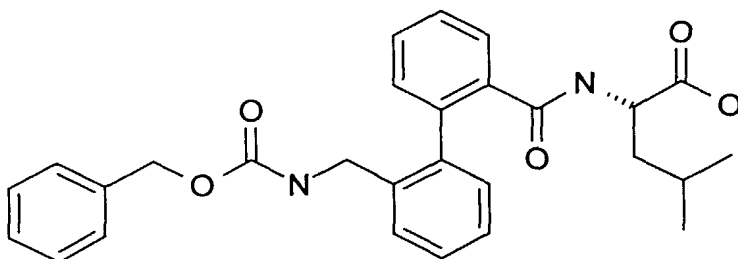
Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES ⁺): m/z =
12 a	<div style="text-align: right;">Chiral</div>	542

12 b	 Chiral	480
12 c	 Chiral	516
12 d	 Chiral	534
12 e	 Chiral	506
12 f	 Chiral	528

12 g	 Chiral	564
12 h	 Chiral	582
12 i	 Chiral	554
12 j	 Chiral	522
12 k	 Chiral	530

12 l		Chiral 565
12 m		Chiral 556

Beispiel 13 a: 2-[[2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonyl]-amino]-4-methyl-pentansäure



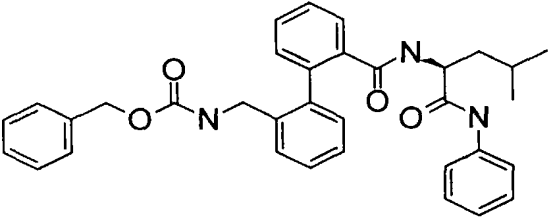
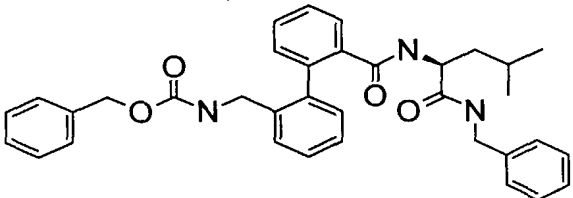
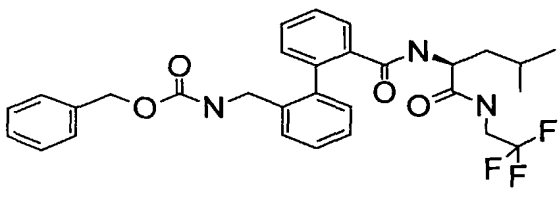
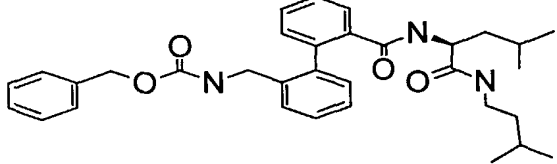
- 5 Die Verbindung wurde erhalten aus dem Methylester des Beispiels 8 r durch Verseifung mit Kaliumhydroxid in Methanol/Wasser bei 60°C.

Beispiele 13 b - 13 e

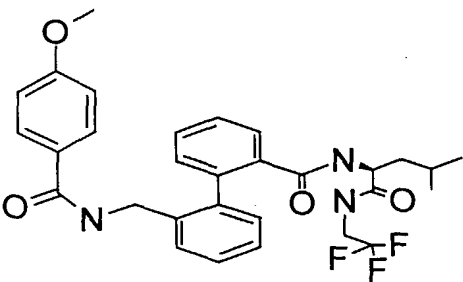
Durch Kupplung der Carbonsäure des Beispiels 13 a mit den entsprechenden

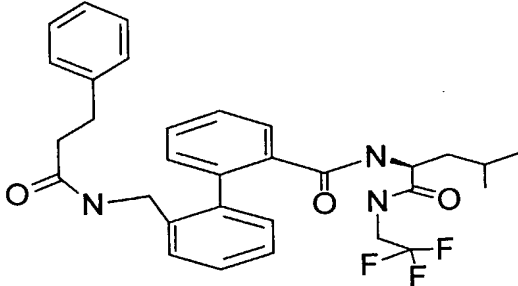
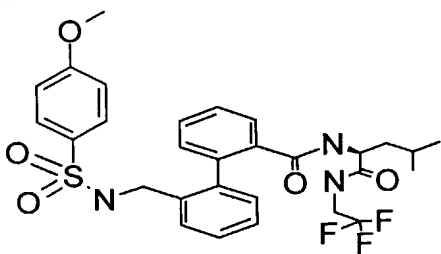
- 10 Aminen gemäß der in Beispiel 8 angegebenen allgemeinen Methode wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES+): m/z =
-----------------	----------	--------------------

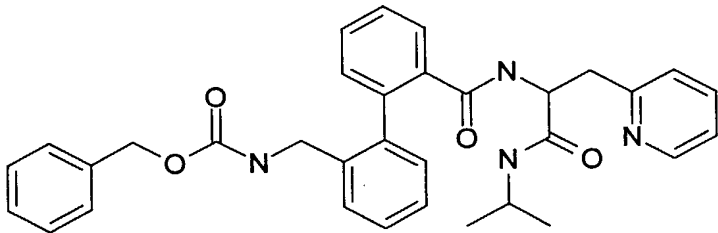
13 b		550
13 c		564
13 d		556
13 e		544

Durch hydrogenolytische Abspaltung der Z-Schutzgruppe der Verbindung des Beispiels 13 c und anschließende Umsetzung mit den entsprechenden Säurechloriden wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES ⁺): m/z =
13 f		556

13 g	<div style="text-align: right;">Chiral</div> 	554
13 h	<div style="text-align: right;">Chiral</div> 	592

Ausgehend von der Verbindung des Beispiels 8 z wurde analog der Beispiele 13 a - 13 e durch Hydrolyse und Umsetzung mit Isopropylamin folgende Verbindung erhalten:

Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES+): m/z =
13 i		551

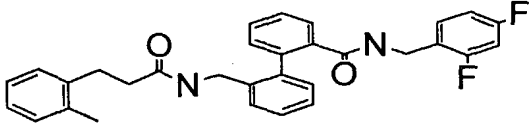
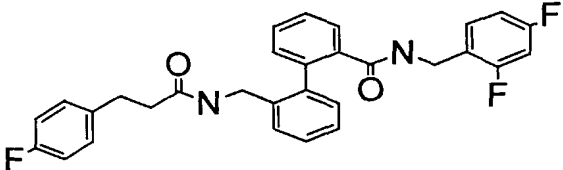
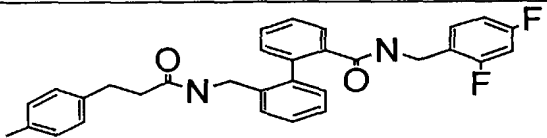
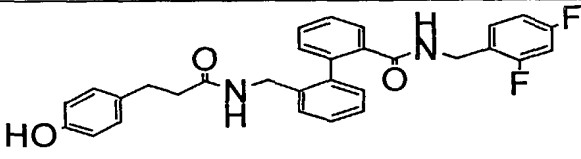
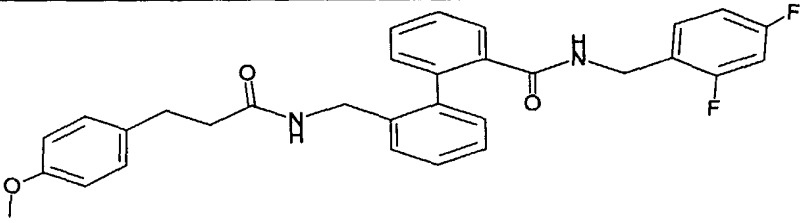
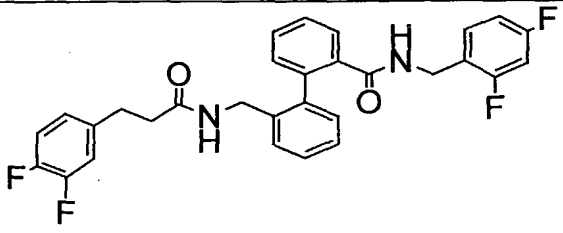
5

Allgemeine Vorschrift zur Kupplung von 2'-Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(2,4-difluorbenzyl)-amid mit Carbonsäuren zu Carbonamiden (Beispiele 14 a -14 f):
 0,27 mmol der entsprechenden Carbonsäure wurden mit 0,27 mmol HOBT und
 0,27 mmol EDAC in 1 ml THF 30 min bei RT gerührt. Dann wurden 0,26 mmol 2'-
 Aminomethyl-biphenyl-2-carbonsäure-(2,4-difluorbenzyl)-amid-trifluoracetat gelöst
 in 1 ml THF hinzugegeben und es wurde über Nacht bei RT gerührt. Die

10

Reaktionsmischung wurde mit EE verdünnt und mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach Einengen der organischen Phase wurden die Produkte über präparative HPLC gereinigt.

5 Auf diese Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES+): m/z =
14 a		499
14 b		503
14 c		499
14 d		501
14 e		515
14 f		521

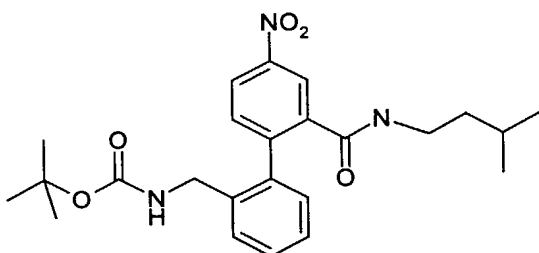
Allgemeine Vorschrift zur Synthese von Biphenylen durch Suzuki-Kupplung
(Beispiele 15 a – 15 b)

Zu mit Argon begastem Dimethoxyethan (10 ml) wurden 58 mg (0,05 mmol)

- 5 Tetrakis-triphenylphosphin-palladium und 1 mmol des entsprechenden Bromids
zugegeben. Nach 10 min wurden 1,5 mmol der entsprechenden Boronsäure
zugesetzt und zuletzt 1 ml einer 2 molaren Natriumcarbonatlösung (2 mmol). Es
wurde 18 h zum Rückfluss unter Argon erhitzt, abgekühlt und mit 30 ml
Methylenchlorid verdünnt. Die Mischung wurde mit Wasser und gesättigter
10 Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch
Chromatographie über Kieselgel gereinigt.

Beispiel 15 a: 2'-(tert.-Butoxycarbonylamino-methyl)-4-nitro-biphenyl-2-carbonsäure-
(3-methyl-butyl)-amid

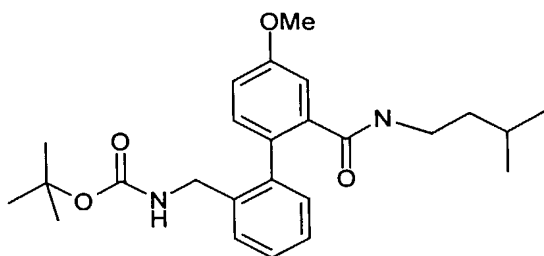
15



Nach der allgemeinen Vorschrift wurden 350 mg (79% Ausbeute) der nitro-
substituierten Verbindung als gelber Feststoff erhalten.

20

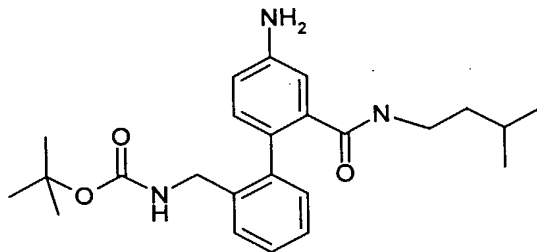
Beispiel 15 b: 2'-(t-Butoxycarbonylamino-methyl)-4-methoxy-biphenyl-2-
carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



Nach der allgemeinen Vorschrift wurden 170 mg (41% Ausbeute) der methoxy-substituierten Verbindung als zähes helles Öl erhalten.

5

Beispiel 16 a: 2'-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-4-amino-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid

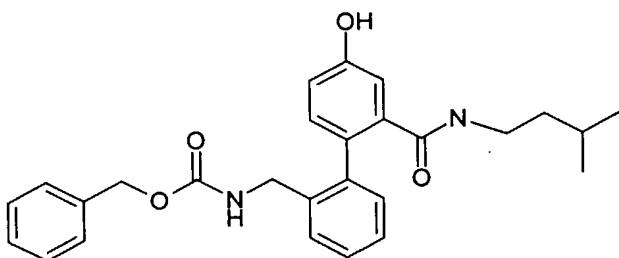


10

330 mg (0,75 mmol) der nitro-substituierten Verbindung des Beispiels 15a wurden in Ethylacetat gelöst und mit einer Spatelspitze 10 % Palladium auf Kohle unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) hydriert. Nach 2 h wurde über Celite filtriert und die klare Lösung eingengt. Ausbeute: 260 mg (84%).

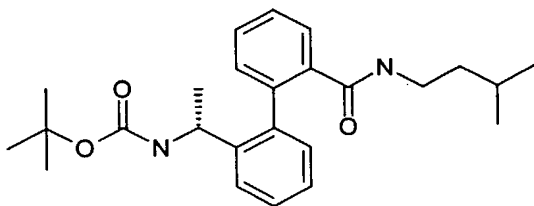
15

Beispiel 16 b: 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-4-hydroxy-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid



150 mg (0,35 mmol) der methoxy-substituierten Verbindung des Beispiels 15 b wurden in 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und bei -70°C mit 1,4 ml (1,4 mmol) einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in n-Hexan langsam versetzt. Nach 10 min wurde die Reaktionsmischung langsam auf 0°C erwärmt. Nach 2 h bei dieser Temperatur wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, mit insgesamt 40 ml Methylenchlorid extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Vom erhaltenen Rohprodukt (88 mg) 2'-Aminomethyl-4-hydroxy-biphenyl-2-carbonsäure (3-methyl-butyl)-amid wurden 30 mg (0,1 mmol) in 3 ml Methylenchlorid gelöst, mit 11 mg (0,11 mmol) Triethylamin und 27 mg (0,11 mmol) Benzyloxycarbonyloxysuccinimid versetzt. Nach 3 h wurde mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und per RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 8 mg 2'-(Benzyloxycarbonyl-amino-methyl)-4-hydroxy-biphenyl-2-carbonsäure-(3-methyl-butyl)-amid als dunkles Öl.

Beispiel 17a: {1-[2'-(3-Methyl-butylcarbamoyl)-biphenyl-2-yl]-ethyl}-carbaminsäure-tert.-Butylester



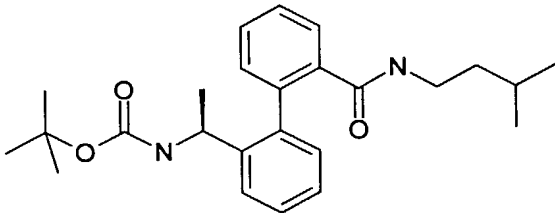
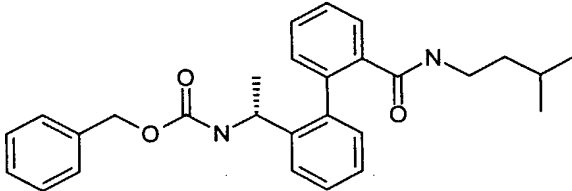
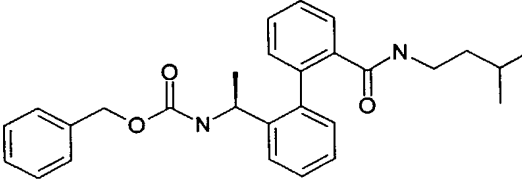
2.2 g (10 mmol) N-Boc-(R)-Phenethylamin wurden in 50 ml wasserfreiem THF gelöst, auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 14 ml (1.5 M Lösung in Pentan, 21 mmol) tert.Butyllithium versetzt. Während 2 h wurde auf -20°C erwärmt,

anschliessend 4.5 ml (40 mmol) Borsäuretrimethylester zugegeben und auf RT erwärmt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt, mit 10% HCl bis auf pH 6 angesäuert, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhielt die Boronsäure als einen hellgelben festen Schaum der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

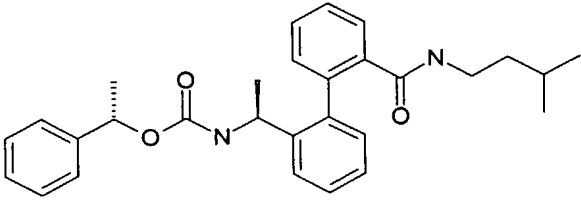
Die Suzuki-Kupplung wurde gemäss der allgemeinen Arbeitsvorschrift (siehe Beispiel 15) mit 1 mmol 2-Brom-N-(3-methyl-butyl)-benzamid durchgeführt und ergab nach chromatographischer Reinigung 85 mg (0.2 mmol) des Biphenyls.

Beispiele 17 b - 17 e:

Analog Beispiel 17 a wurde das Enantiomer 17 b erhalten. Durch Abspaltung der Boc-Gruppe und Überführung in die entsprechenden Carbamate wurden die Verbindungen 17a und 17b in die Verbindungen der Beispiele 17 c - 17 e umgewandelt.

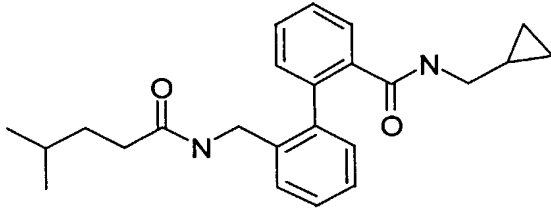
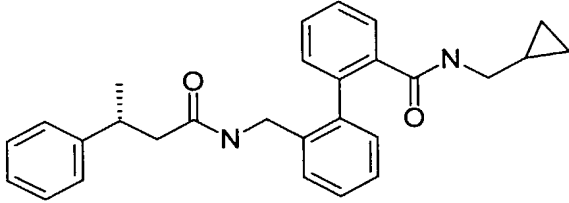
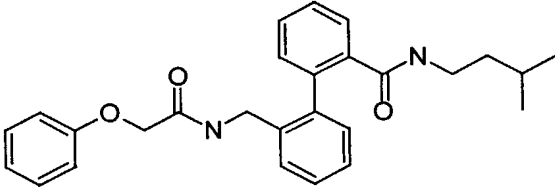
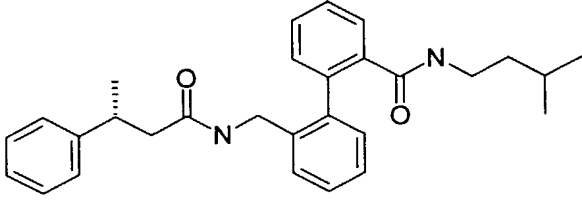
Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES+): m/z =
17 b		411
17 c		445
17 d		445

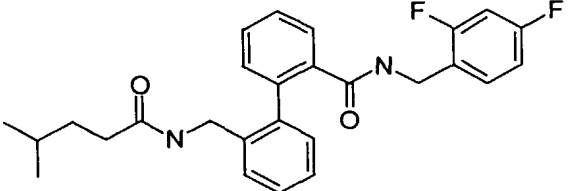
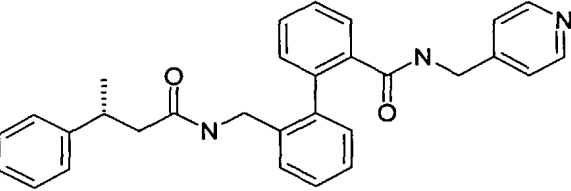
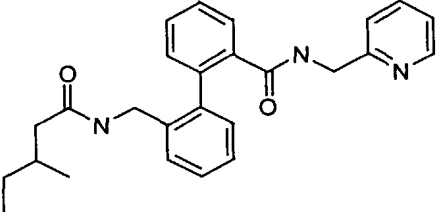
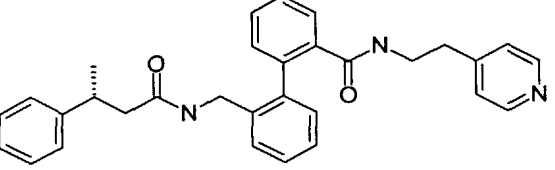
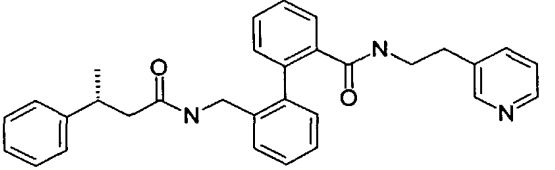
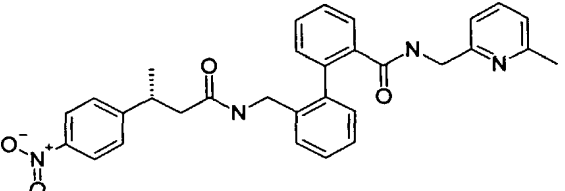
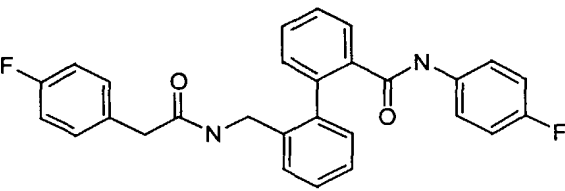
95

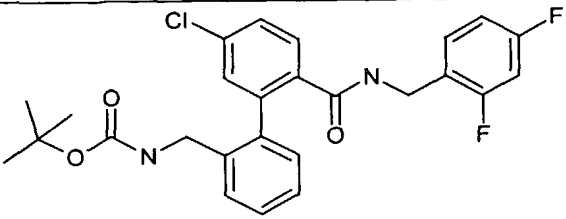
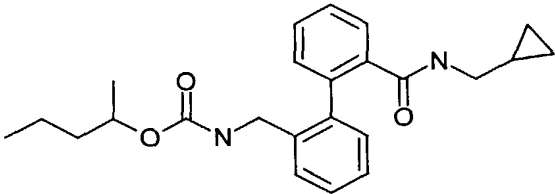
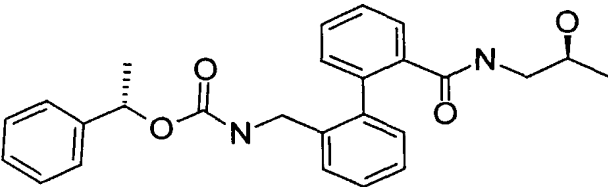
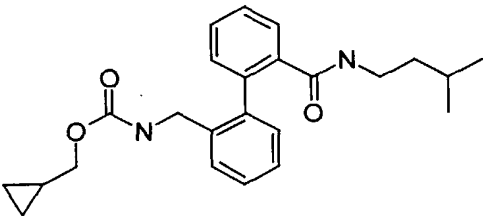
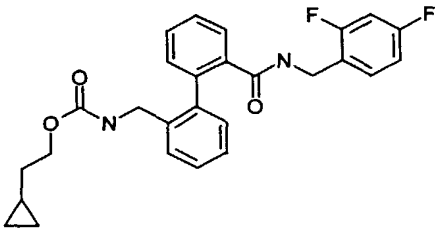
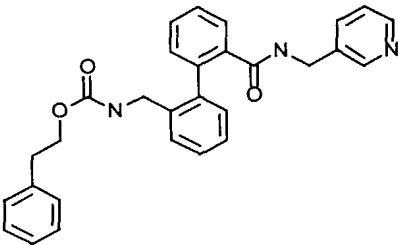
17 e		459
------	--	-----

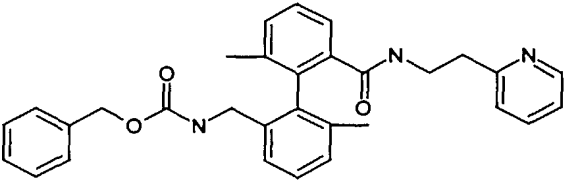
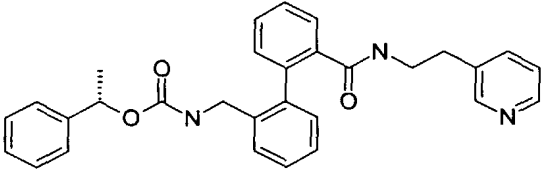
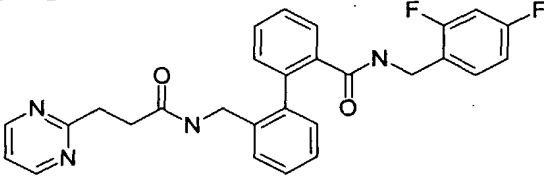
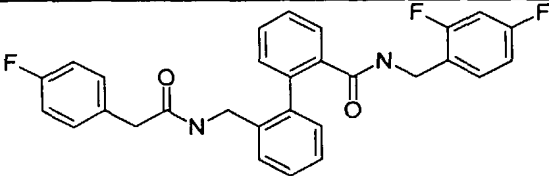
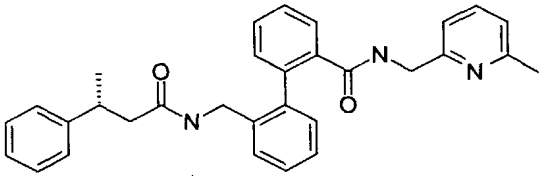
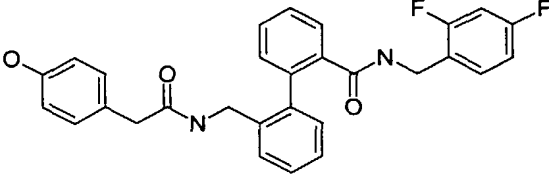
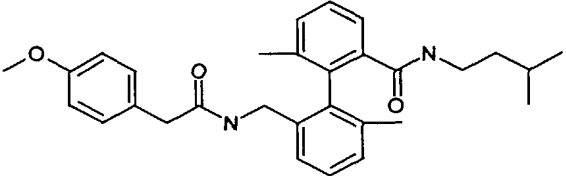
Analog den in den Beispielen 1 bis 17 beschriebenen Verfahrensweisen wurden folgende Verbindungen hergestellt:

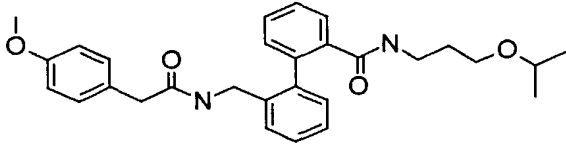
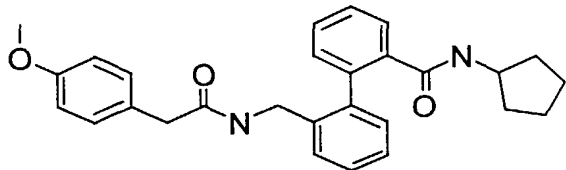
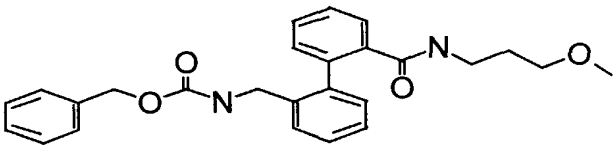
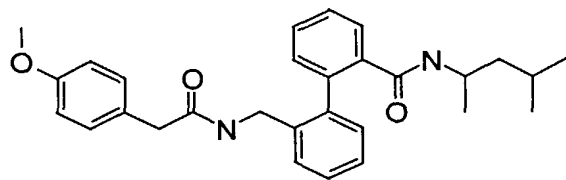
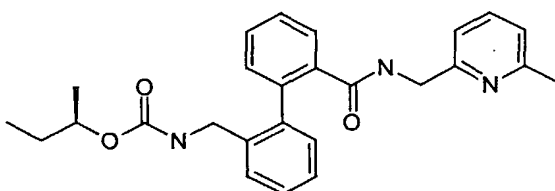
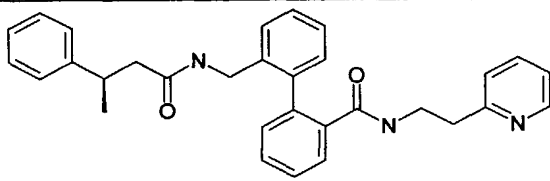
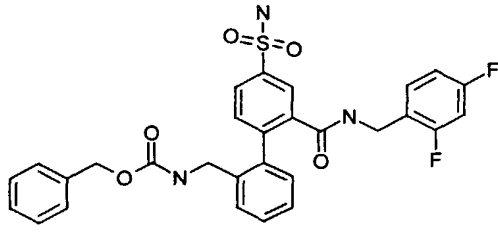
5

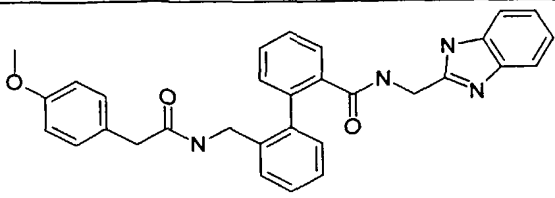
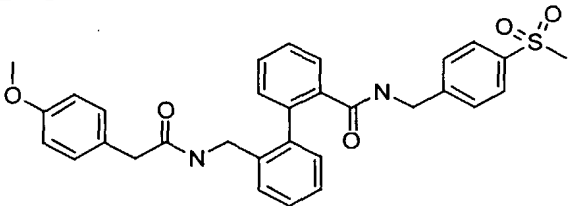
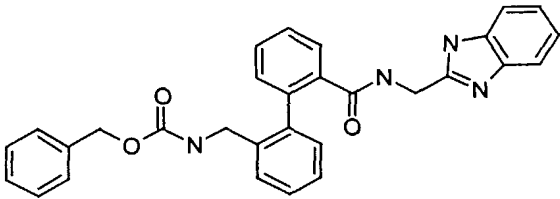
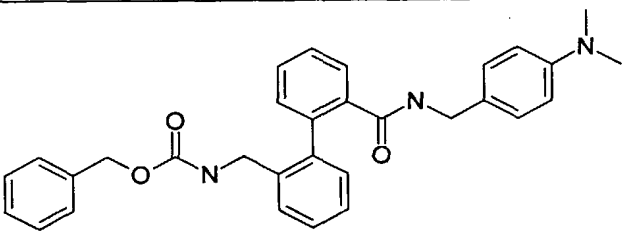
Beispiel Nr.	Struktur	MS (ES ⁺): m/z =
18 a		379
18 b		427
18 c		431
18 d		443

18 e		451
18 f		464
18 g		416
18 h		478
18 i		478
18 j		523
18 k		457

18 l		487
18 m		395
18 n		433
18 o		395
18 p		465
18 q		466

18 r		494
18 s		480
18 t		487
18 u		489
18 v		515
18 w		487
18 x		473

18 y		475
18 z		443
18 aa		433
18 ab		459
18 ac		432
18 ad		478
18 ae		566

18 af		505
18 ag		543
18 ah		491
18 ai		494

Pharmakologische Untersuchungen

- 5 Kv1.5-Kanäle aus dem Menschen wurden in *Xenopus* Oozyten expremiert. Hierfür wurden zuerst Oozyten aus *Xenopus laevis* isoliert und defollikuliert. Anschließend wurde in diese Oozyten in vitro synthetisierte Kv1.5 kodierende RNA injiziert. Nach 1 - 7 Tagen Kv1.5-Proteinexpression wurden an den Oozyten mit der Zwei-Mikroelektroden Voltage-Clamp Technik Kv1.5-Ströme gemessen. Die Kv1.5-
- 10 Kanäle wurden hierbei in der Regel mit 500 ms dauernden Spannungssprüngen auf 0 mV und 40 mV aktiviert. Das Bad wurde mit einer Lösung der nachfolgenden Zusammensetzung durchspült: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 5 mM (titriert mit NaOH auf pH 7,4). Diese Experimente wurden bei

Raumtemperatur durchgeführt. Zur Datenerhebung und Analyse wurden eingesetzt: Geneclamp Verstärker (Axon Instruments, Foster City, USA) und MacLab D/A-Umwandler und Software (ADInstruments, Castle Hill, Australia). Die erfindungsgemäßen Substanzen wurden getestet, indem sie in unterschiedlichen Konzentrationen der Badlösung zugefügt wurden. Die Effekte der Substanzen wurden als prozentuale Inhibition des Kv1.5-Kontrollstromes berechnet, der erhalten wurde, wenn der Lösung keine Substanz zugesetzt wurde. Die Daten wurden anschließend mit der Hill-Gleichung extrapoliert, um die Hemmkonzentrationen IC₅₀ für die jeweiligen Substanzen zu bestimmen.

10

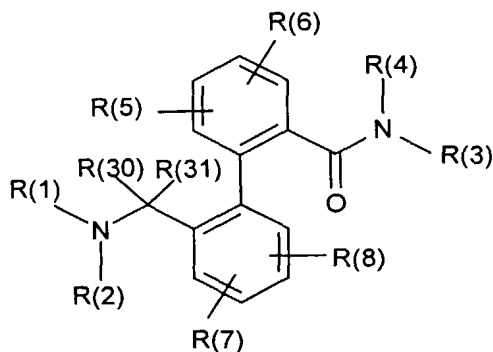
Auf diese Weise wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen folgende IC₅₀-Werte bestimmt:

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [μM]	Beispiel Nr.	IC ₅₀ [μM]	Beispiel Nr.	IC ₅₀ [μM]	Beispiel Nr.	IC ₅₀ [μM]
1 a	6,1	2 a	2,6	4 a	4,1	6 h	3,0
1 b	3,3	2 b	0,8	4 c	1,4	7 a	~6,0
1 d	1,0	2 c	0,7	4 d	1,8	8 a	0,3
1 e	0,5	2 d	1,7	4 g	3,4	8 b	0,9
1 f	0,4	2 e	3,4	4 h	1,8	8 d	6,4
1 g	0,4	2 f	7,1	4 i	4,7	8 j	4,5
1 h	4,3	2 g	3,3	4 j	7,1	8 k	3,1
1 i	1,7	2 h	2,5	4 k	2,2	8 l	3,5
1 j	0,2	2 i	3,3	4 l	0,8	8 m	5,2
1 k	2,4	2 j	2,5	5 a	4,5	8 n	3,7
1 l	1,4	2 k	3,8	5 c	7,8	8 o	8,4
1 m	0,7	2 m	2,6	5 d	1,9	8 p	1,4
1 n	1,4	3 d	1,7	5 e	7,2	8 q	7,3
1 o	4,4	3 k	2,4	6 a	4,4	8 r	1,0
1 r	0,8	3 l	2,6	6 b	1,8	8 s	1,0
1 s	1,7	3 p	1,9	6 c	2,5	8 x	3,3

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [μM]	Beispiel Nr.	IC ₅₀ [μM]	Beispiel Nr.	IC ₅₀ [μM]	Beispiel Nr.	IC ₅₀ [μM]
1t	1,3	3 r	1,5	6 d	3,1	8 y	2,8
1 u	0,8	3	3,0	6 e	3,6	8 z	1,6
8 aa	0,8	8 ab	1,2	8 ac	1,1	9 b	3,0
9 c	2,0	9 f	2,2	9 g	2,2	11 a	2,3
11 b	7,3	11 d	3,3	11 g	7,8	11 h	5,8
11 l	2,7	11 m	3,3	11 n	5,9	11 o	4,4
11 p	7,3	12 c	11,2	12 f	11,3	12 g	9,1
12 h	4,8	12 l	10,3	12 m	7,7	13 b	~3,0
13 c	1,4	13 d	0,5	13 e	2,8	13 f	3,4
13 g	1,1	13 h	1,4	13 i	1,2	14 a	3,6
14 b	2,7	14 d	2,0	14 e	0,8	14 f	2,5
15 b	3,1	16 b	5,2	18 a	7,2	18 b	0,4
18 c	4,2	18 d	0,4	18 e	1,7	18 f	1,3
18 g	3,9	18 h	0,8	18 i	0,4	18 j	0,7
18 k	3,0	18 m	2,1	18 n	0,4	18 o	3,6
18 p	4,7	18 q	3,2	18 r	0,7	18 s	0,9
18 u	1,1	18 v	0,4	18 w	5,4	18 x	4,6
17 d	1,3	17 e	1,8	17 c	2,1	18y	1,9
18 z	1,2	18 aa	0,4	18 ab	1,1	18 ac	10
18 ad	0,3	18 af	5,8	18 ah	2,1	18 ai	6,6

Patentansprüche

Verbindungen der Formel I,



5

worin bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11), C(O)NR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13);R(9) C_xH_{2x}-R(14);

10

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) oder SO₂Me bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F, CHF₂, OR(15), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

15

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

20

25

- 5 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 10 R(10), R(11) und R(12) unabhängig von einander wie R(9) definiert;
- R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- 15 R(3) C_yH_{2y}-R(16);
y 0, 1, 2, 3 oder 4,
wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO₂Me bedeutet;
- 20 R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F, CHF₂, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 25

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,

wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl

unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3

Substituenten ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN,

COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3

oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-

Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl

und Methylsulfonylamino;

oder

R(3) CHR(18)R(19);

R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) COOH, CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22), CH₂OH;

R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-CF₃ oder C_wH_{2w}-Phenyl,

wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder

substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt

aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃,

OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂,

OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1,

2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,

Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

v 0, 1, 2 oder 3;

w 0, 1, 2 oder 3;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃;

oder

R(3) und R(4)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

5

R(5), R(6), R(7) und R(8)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder

10

Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

oder

R(30) und R(31)

15

gemeinsam eine Kette von 2 Methylengruppen;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in der bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

20

R(9) C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, OR(15), Phenyl, Furyl,

25

Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige

Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert

mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der

30

Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂,

CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1,

2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(10), R(11) und R(12)

unabhängig von einander wie R(9) definiert;

R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;

R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;

R(3) C_yH_{2y}-R(16);

y 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) bedeutet;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, OR(17), Phenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat

unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3

Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F,

Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe,

NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2,

3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,

Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(17) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5

- oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3-, oder 4- Pyridyl,
wobei Phenyl oder 2-, 3-, oder 4- Pyridyl
unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NO₂, CN,
COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder
4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und
Methylsulfonylamino;
- oder
R(3) CHR(18)R(19);
R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16), wobei R(16) wie in Anspruch 1 oben
angegeben definiert ist;
z 0, 1, 2 oder 3;
- R(19) CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22), CH₂OH;
R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-CF₃
oder C_wH_{2w}-Phenyl,
wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder
substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt
aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃,
OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂,
OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1,
2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,
Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- v 0, 1, 2 oder 3;
w 0, 1, 2 oder 3;
- R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃;

R(5), R(6), R(7) und R(8)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen; oder

R(30) und R(31)

gemeinsam eine Kette von 2 Methylengruppen; sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

3. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 oder 2, in der bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9) C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

R(14) Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, OR(15), Phenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,

wobei Phenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2

- Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 R(10), R(11) und R(12)
unabhängig von einander wie R(9) definiert;
- R(13) Wasserstoff;
- 10 R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
- R(3) CHR(18)R(19);
- R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16);
- z 0, 1, 2 oder 3;
- R(19) CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22), CH₂OH;
- 15 R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-CF₃ oder C_wH_{2w}-Phenyl,
- wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 20 v 0, 1, 2 oder 3;
- 25 w 0, 1, 2 oder 3;
- R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, OR(17), Phenyl, Furyl, Thienyl oder
- 30 ein N-haltiger Heteroaromat mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,

- 5 wobei Phenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 10 R(17) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl, wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 15 R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;
- 20 R(5), R(6), R(7) und R(8) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;
- 25 R(30) und R(31) unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;
- 30 oder R(30) und R(31)

gemeinsam eine Kette von 2 Methylengruppen;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

5 4. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 oder 2, in der bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9) C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

10 R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, OR(15), Phenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, wobei Phenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

15

20

R(15) Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

25

30 R(10), R(11) und R(12)

unabhängig von einander wie R(9) definiert;

- R(13) Wasserstoff;
- R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
- R(3) $C_yH_{2y}-R(16)$;
y 0, 1, 2, 3 oder 4,
5 wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) bedeutet;
- R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9
C-Atomen, CF_3 , OR(17), Phenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger
Heteroaromat mit 3, 4 oder 5 C-Atomen,
wobei Phenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat
10 unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F,
Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH,
Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-
Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und
15 Methylsulfonylamino;
- R(17) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5
oder 6 C-Atomen, CF_3 , Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl,
wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl
unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3
20 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN,
COOMe, $CONH_2$, COMe, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder
4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und
25 Methylsulfonylamino;
- R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;
- R(5), R(6), R(7) und R(8)
unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, CF_3 , CN, COOMe, $CONH_2$,
COMe, NH_2 , OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-
30 Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder
Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

R(4) Wasserstoff;

R(5), R(6), R(7) und R(8)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, NH₂,
OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

5 R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;

oder

R(30) und R(31)

gemeinsam eine Kette von 2 Methylengruppen;

10 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

6. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1, 2, 4 oder 5, in der bedeuten:

R(1) C(O)OR(9) oder COR(11);

15

R(9) C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2 oder 3;

R(14) Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit
1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, Alkyl mit 1, 2
oder 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1 oder 2 C-
Atomen;

20

R(11) wie R(9) definiert;

R(2) Wasserstoff;

25

R(3) C_yH_{2y}-R(16);

y 0, 1 oder 2;

R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen,
CF₃, Phenyl oder Pyridyl

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert
mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-

30

Atomen und Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff;

R(5), R(6), R(7) und R(8)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, CF₃, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-

5 Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(30) und R(31)

Wasserstoff;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

10 7. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Anwendung als Arzneimittel.

8. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder
15 eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon als Wirkstoff, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einem oder mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der
20 Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments mit K⁺-Kanal-blockierender Wirkung zur Therapie und Prophylaxe von K⁺-Kanal mediierten Krankheiten.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der
25 Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen, die durch Aktionspotential-Verlängerung behoben werden können.

30 11. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Reentry-

Arrhythmien.

12. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur
5 Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von supraventrikulären Arrhythmien.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur
10 Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern.

14. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur
15 Herstellung eines Medikamentes zur Terminierung von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern (Kardioversion).

15. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6
20 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon sowie eines IKr-Kanalblockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

16. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6
25 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon sowie eines IKs-Kanalblockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

- 30 17. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon sowie eines Beta-

blockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In Application No
PCT/EP 00/09151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C271/22 C07D213/40 C07C311/19 C07C311/06 C07C311/13
 C07C233/11 C07C233/87 C07C235/38 C07C275/28 C07C275/24
 C07C335/16 C07C335/12 C07D233/54 A61K31/165 A61P9/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BRANDMEIER, VOLKER ET AL: "Antiparallel.β.-sheet conformation in cyclopeptides containing a pseudo-amino acid with a biphenyl moiety" HELV. CHIM. ACTA, vol. 77, no. 1, 1994, pages 70-85, XP002159083 cited in the application page 82 -page 85 ---	1-6
X	EP 0 620 216 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 19 October 1994 (1994-10-19) cited in the application claim 1 --- -/--	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 February 2001

Date of mailing of the international search report

21/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	Application No
PCT/EP 00/09151	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LÜLLMAN H., MOHR K.: "Pharmakologie und Toxikologie" 1999 , GEORG THIEME VERLAG , STUTTGART XP002159084 page 151 -page 153 -----	7-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intel Application No
PCT/EP 00/09151

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0620216 A	19-10-1994	AU 679719 B	10-07-1997
		AU 5932294 A	20-10-1994
		CA 2121112 A	14-10-1994
		CN 1098406 A, B	08-02-1995
		HU 70197 A	28-09-1995
		JP 7002800 A	06-01-1995
		US 5521170 A	28-05-1996
		ZA 9402325 A	16-02-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In s Aktenzeichen

PCT/EP 00/09151

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C271/22 C07D213/40 C07C311/19 C07C311/06 C07C311/13
 C07C233/11 C07C233/87 C07C235/38 C07C275/28 C07C275/24
 C07C335/16 C07C335/12 C07D233/54 A61K31/165 A61P9/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BRANDMEIER, VOLKER ET AL: "Antiparallel.beta.-sheet conformation in cyclopeptides containing a pseudo-amino acid with a biphenyl moiety" HELV. CHIM. ACTA, Bd. 77, Nr. 1, 1994, Seiten 70-85, XP002159083 in der Anmeldung erwähnt Seite 82 -Seite 85	1-6
X	EP 0 620 216 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 19. Oktober 1994 (1994-10-19) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 --- -/--	1-6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

A Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Februar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bader, K

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	LÜLLMAN H., MOHR K.: "Pharmakologie und Toxikologie" 1999 , GEORG THIEME VERLAG , STUTTGART XP002159084 Seite 151 -Seite 153 -----	7-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09151

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0620216 A	19-10-1994	AU 679719 B	10-07-1997
		AU 5932294 A	20-10-1994
		CA 2121112 A	14-10-1994
		CN 1098406 A, B	08-02-1995
		HU 70197 A	28-09-1995
		JP 7002800 A	06-01-1995
		US 5521170 A	28-05-1996
		ZA 9402325 A	16-02-1995
<hr/>			